

Marcia Margaret Menezes Pizzichini

# **TUBERCULOSE EXTRAPULMONAR**

## **CONSIDERAÇÕES CLÍNICAS SOBRE A DOENÇA EM 293 PACIENTES ADULTOS**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do Grau de Mestre.

CURITIBA - PR

1992

---

Marcia Margaret Menezes Pizzichini

# **TUBERCULOSE EXTRAPULMONAR**

## **CONSIDERAÇÕES CLÍNICAS SOBRE A DOENÇA EM 293 PACIENTES ADULTOS**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação  
em Medicina Interna do Setor de Ciências da Saúde  
da Universidade Federal do Paraná, como requisito  
parcial à obtenção do Grau de Mestre

Orientador: Prof. Acir Rachid

Co-Orientador: Prof. Carlos Eduardo Andrade Pinheiro

CURITIBA-PR

---

---

" Os clínicos parecem confusos com a tísica e seus sinais característicos. Parece absurdo para eles considerar que uma pessoa possa ser portadora de tuberculose, se não tiver febre ou emagrecimento. Esta maneira de considerar a tísica é tão ridícula quanto o naturalista que, tendo encontrado um carvalho jovem, se recusa a lhe dar o nome, somente porque ele não exhibe todas as características genéricas e específicas... É irracional não admitir que essa mesma doença possa não exhibir todos os sintomas que a caracterizam".

***Gaspar Laurent Bayle, 1810.***

---

---

Aos meus pais,

que me ensinaram que somos nós, com nossa capacidade de amar, que atribuímos sentimento ao universo.

A Livia, Romano e Emilio,

que me fizeram acreditar que isto é possível.

---

## **AGRADECIMENTOS**

---

Ao Professor Acir Rachid, não apenas por ter aceito a orientação deste trabalho, mas principalmente pela singularidade do exemplo. Agradeço a generosidade das sugestões, as quais posso não ter incorporado na íntegra, sem prejuízo de sua crítica. Assumo que todas as imperfeições são de minha inteira lavra

Ao Professor Carlos Eduardo Pinheiro, por sua receptividade, interesse e disponibilidade na co-orientação deste trabalho.

Ao Professor Roberto Pirajá Moritz Araujo, Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna, do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná. Devo-lhe não apenas o incentivo e a compreensão do Coordenador, mas a amizade, a paciência e inúmeros conselhos dados durante todos estes anos. Agradeço particularmente o auxílio prestado na execução desta dissertação.

Aos Professores Léo Choma, Roberto Pirajá Moritz Araújo, Rubens Jansen de Sá e Rodney Luiz Frare e Silva, dedico este trabalho como prova de meu profundo respeito e agradecimento, por todo ensinamento prestado e também, pela oportunidade de inaugurar a Residência de Pneumologia deste Departamento de Clínica Médica.

Ao Professor Waldomiro Dantas, pela colaboração sábia e paciente.

---

Ao Professor Lucio José Botelho, cujos conhecimentos em Epidemiologia tem iluminado inúmeras pesquisas e trabalhos, inclusive o meu.

Ao Dr. José Paulo Drummond pelo estímulo, apoio e valiosas sugestões.

Ao Professor Dirceu Rodrigues pela cuidadosa e paciente revisão dos documentos radiográficos desta série.

A Doutora Ester Buzaglo Dantas pela inestimável colaboração na coleta de dados e levantamento bibliográfico.

Ao Dr. Carlos Eduardo Silvado, ao Luiz Fernando Dantas e ao Henrique Kholler, pelo apoio prestado na utilização dos programas de computação usados na elaboração desta dissertação.

Aos Professores Marcelino Osmar Vieira e Liana Maria Heinisch, pela compreensão e apoio.

Ao Professor Leopoldo Saldanha, pela revisão do texto em inglês.

A Doutora Concetta Esposito pelo auxílio prestado em inúmeras oportunidades.

Aos meus familiares e amigos, que das formas mais variadas, contribuíram para que este estudo pudesse ser concluído.

---

## RESUMO

---

O objetivo deste estudo foi determinar as características clínicas e laboratoriais da tuberculose extrapulmonar, os métodos diagnósticos e as variáveis prognósticas em pacientes adultos com tuberculose extrapulmonar. Os critérios diagnósticos incluíram demonstração do bacilo através de cultura ou bacterioscopia e/ou granuloma com necrose caseosa. Foram estudados 293 pacientes adultos, internados consecutivamente no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, no período de janeiro de 1976 a dezembro de 1990. Cento e oitenta pacientes eram homens e cento e treze, mulheres. A idade variou entre 14 e 77 anos, com média de  $35,9 \pm 15,4$  anos. A localização principal da doença foi pleural em 122 pacientes, abdominal em 39 pacientes, ganglionar em 33 pacientes, osteoarticular em 28 pacientes, genitourinária em 23 pacientes e outras localizações em 14 pacientes. Noventa e nove pacientes tiveram tuberculose localizada exclusivamente em órgãos ou estruturas extratorácicas. Cento e vinte e cinco pacientes tiveram tuberculose em estruturas intra-torácicas associadas ou não a comprometimento de estruturas extratorácicas, porém sem comprometimento pulmonar. Em 66 pacientes havia tuberculose pulmonar ativa associada. A análise permitiu concluir que as manifestações clínicas da tuberculose extrapulmonar são significativamente influenciadas pela localização principal da doença e pela localização intra ou extratorácica dos órgãos comprometidos. Por outro lado, não observamos influência significativa, sobre as manifestações clínicas da doença, da idade, número de órgãos comprometidos ou condições associadas.

Assim, as chamadas manifestações "clássicas da doença" estarão ausentes em grande parte dos casos, sem constituir contudo, manifestação atípica da doença, mas apenas, uma de suas muitas formas de apresentação.

---

## SUMÁRIO

---

1. Introdução	001
2. Objetivos	007
3. Revisão da Literatura	009
3.1. Aspectos históricos	010
3.2. Aspectos epidemiológicos	014
3.3. Patogênese	020
3.4. Aspectos imunológicos	034
3.5. Aspectos laboratoriais	046
3.6. Diagnóstico	047
4. Casuística e métodos	051
5. Resultados	059
5.1. Caracterização da casuística	060
5.2. Comprometimento simultâneo e número de órgãos comprometidos na tuberculose extrapulmonar	066
5.3. Sintomas na tuberculose extrapulmonar	072
5.4. Sinais ao exame físico inicial	081
5.5. Condições predisponentes	086
5.6. Alterações laboratoriais	089
5.7. Reação cutânea à tuberculina	091
5.8. Diagnóstico	095
5.9. Mortalidade	097
6. Discussão	097
6.1. Considerações gerais	098
6.2. Comprometimento simultâneo de órgãos e número de órgãos envolvidos na tuberculose extrapulmonar Relação entre as Classificações I e II )	108

---



---

6.3.	Sintomas e sinais	120
6.4.	Condições predisponentes associadas	138
6.5.	Alterações laboratoriais	142
6.6.	Reação cutânea à tuberculina	144
6.7.	Diagnóstico	147
6.8.	Mortalidade	152
7.	Conclusões	154
8.	Abstract	159
9.	Referências Bibliográficas	160

---

## TABELAS

---

Tabela I	Relação entre forma da tuberculose e localização do dos órgãos comprometidos	065
Tabela II	Principais órgãos e estruturas comprometidos na tuberculose extrapulmonar	066
Tabela III	Órgãos e estruturas comprometidos na tuberculose miliar	070
Tabela IV	Sintomas em 293 pacientes	073
Tabela V	Percentual dos sintomas na Classificação I	075
Tabela VI	Percentual dos sintomas na Classificação II	075
Tabela VII	Sintomas na tuberculose pleural	076
Tabela VIII	Sintomas na tuberculose abdominal	077
Tabela IX	Sintomas na tuberculose miliar	078
Tabela X	Percentual dos sintomas na Classificação II	080
Tabela XI	Percentual dos sintomas constitucionais na Classificação II	080
Tabela XII	Sinais ao exame físico inicial dos 293 pacientes	082
Tabela XIII	Sinais na tuberculose miliar	084
Tabela XIV	Condições predisponentes associadas	087
Tabela XV	Alterações laboratoriais em 293 pacientes	090
Tabela XVI	Alterações laboratoriais na tuberculose miliar	091
Tabela XVII	Comparação da frequência de diversos fatores entre os pacientes que sobreviveram e aqueles que foram a óbito	096
Tabela XVIII	Órgãos comprometidos pela tuberculose extrapulmonar, em diferentes séries	105
Tabela XIX	Sinais encontrados na tuberculose miliar, em diferentes séries	132
Tabela XX	Auxílio diagnóstico de diferentes amostras submetidas à cultura para o <i>M. tuberculosis</i>	149

---

---

## GRÁFICOS

---

Gráfico 1	Incidência da tuberculose extrapulmonar e de todas as formas de tuberculose na Região Sul e no Brasil (81/90)	17
Gráfico 2	Percentual de casos de tuberculose extrapulmonar diagnosticada na Região Sul e no Brasil (81/90)	20
Gráfico 3	Número de casos de tuberculose extrapulmonar diagnosticados anualmente no HC/UFPr, (76/90)	60
Gráfico 4	Distribuição dos pacientes de acordo com idade e sexo	61
Gráfico 5	Distribuição dos pacientes, por faixa etária, nas diversas localizações	62
Gráfico 6	Distribuição dos pacientes de acordo com a Classificação I ( forma da tuberculose)	64
Gráfico 7	Distribuição dos pacientes de acordo com a Classificação II (localização de órgãos comprometidos)	64
Gráfico 8	Número de órgãos comprometidos em 293 pacientes	67
Gráfico 9	Percentual de casos com comprometimento de um único órgão na tuberculose extrapulmonar	68
Gráfico 10	Condições predisponentes na Classificação I	88
Gráfico 11	Condições predisponentes na Classificação II	89

## **1. INTRODUÇÃO**

---

1.

## **INTRODUÇÃO**

---

Os últimos anos têm sido marcados por mudanças importantes na evolução de diversas doenças. Assim, certas neoplasias que invariavelmente eram fatais, tiveram seu curso modificado pelo aparecimento das drogas antineoplásicas. Adicionalmente, o emprego de corticosteróides e imunossuppressores determinou respostas dramáticas em doenças autoimunes de prognóstico, até então, usualmente sombrio. Contrariamente a estes avanços, a tuberculose tem sofrido importante deterioração de sua situação epidemiológica.

Eventos ocorridos na última década mudaram drasticamente a magnitude e o problema da tuberculose em todo o mundo e o principal deles, a SIDA, constitui atualmente o mais importante fator de risco o desenvolvimento desta enfermidade (SNIDER et al, 1987; SNIDER JR, 1992). Por causa disto, a tuberculose voltou a ocupar grande parte das publicações científicas, demonstrando claramente que resta muito a ser aprendido sobre esta doença.

A despeito de ser milenar, sobre a qual já se escreveu quase tudo, a tuberculose nem sempre é facilmente diagnosticada. Esta dificuldade se deve, em grande parte, ao fato de se apresentar de maneira polimorfa, com características extremamente variáveis (SEN et al 1977; WEIR, 1989).

Algumas vezes, o curso clínico pode ser lento, com pouca ou nenhuma sintomatologia, sendo de diagnóstico accidental. Em outras vezes, contudo, pode se apresentar de forma fulminante (GODWIN et al, 1991). Entre esses dois extremos, existe um espectro muito amplo de manifestações que variam com a extensão da doença, dos órgãos ou das estruturas comprometidas e com a presença de outras condições associadas.

Além disso, a tuberculose tem a capacidade de envolver qualquer órgão, estrutura ou sistema, isolada ou simultaneamente, o que aumenta em muito o número de situações clínicas em que esta enfermidade deve fazer parte do diagnóstico diferencial.

Adicionalmente, no que concerne à tuberculose extrapulmonar, as diferentes formas de apresentação da doença, em geral, constituem matéria do domínio das respectivas especialidades médicas. Isto é, neurologistas estudam a tuberculose do sistema nervoso, cardiologistas se preocupam com a tuberculose pericárdica, gastroenterologistas se encarregam da tuberculose abdominal etc. Se por um lado, esse tipo de abordagem permite um conhecimento mais aprofundado destas formas clínicas da tuberculose, por outro, perde-se a visão de conjunto. Raramente a tuberculose extrapulmonar é encarada como um todo e, nas diversas publicações, não existem elos de ligação que permitam a análise comparativa das manifestações clínicas com os órgãos envolvidos (GIRLING et al, 1988).

Outro complicador é o conceito de que tuberculose é uma doença que se manifesta por sintomas clássicos. Estes sintomas são constitucionais ou inespecíficos, como febre, emagrecimento, astenia, anorexia e sudorese noturna. A ausência destes, não infreqüentemente, é utilizada como justificativa para excluir o diagnóstico.

---

Contudo, esta premissa nem sempre é verdadeira. A ausência destes sintomas, e principalmente de febre, pode desviar a atenção para outras possibilidades diagnósticas. Em alguns casos, resulta em retardo diagnóstico, não suportado pelo paciente, pois a doença pode ser fatal.

Nos últimos anos, em decorrência do controle da tuberculose em muitos países, ocorreram mudanças nos padrões de apresentação das diversas formas de tuberculose. Assim, por exemplo, as tuberculososes pleural e miliar deixaram de ser doenças características de crianças e adolescentes, sendo freqüentemente relatadas em adultos idosos, com mais do que sessenta anos (MUNT, 1971; ANTONISKIS et al, 1990; KIM et al, 1990). A concomitância de outras doenças degenerativas, neoplásicas ou metabólicas, nesta faixa etária, com freqüência contribui para mascarar a presença da tuberculose (BAYDUR, 1977).

Todos estes fatos atuam conjuntamente, determinando a necessidade de um alto índice de suspeita diagnóstica. Assim, a tuberculose deve fazer parte do diagnóstico diferencial das arritmias cardíacas, das linfonomegalias, das diarreias, das dores osteoarticulares, da esterilidade, dos quadros de confusão mental, choque, febre de origem indeterminada etc. Quando isto não acontece, o paciente pode não sobreviver ao diagnóstico e em muitos casos, este só é estabelecido pela necrópsia (JAMES e MISHRA, 1984).

Vários autores tem atribuído esse conjunto de dificuldades, no diagnóstico da tuberculose, à incidência cada vez menor dessa doença em países desenvolvidos (HORNE, 1978; WEIR, 1989). Contudo, este argumento é bastante frágil no caso da tuberculose extrapulmonar, pois as estatísticas demonstram que a incidência desta forma de tuberculose tem se mantido constante ou mesmo aumentada (STEAD e LOFGREN, 1983).

---

Um outro aspecto incriminado é o ensino da tuberculose, cada vez menor, nos cursos de medicina. Em estudo publicado em 1985, KATZ et al assinalam que o ensino da tuberculose foi eliminado do currículo de muitas escolas médicas americanas.

Tal fato não ocorre nos países de terceiro mundo e, no entanto, as dificuldades diagnósticas são similares (AUBRY et al, 1979). Estas dificuldades diagnósticas também são atribuídas à maior incidência de formas atípicas, ao aumento do número de pacientes imunodeprimidos ou portadores de condições associadas, capazes de modificar o curso clínico da doença (PROUDFOOT et al, 1969; GUERRERO et al, 1977).

Quaisquer que sejam, contudo, os motivos que mascarem a tuberculose e retardem seu diagnóstico, existe contribuição importante do amplo espectro de manifestações da doença. É possível que a presença ou ausência de determinados sintomas e sinais clínicos esteja relacionada às diferentes localizações da doença, constituindo, assim, o elo de ligação entre os extremos destas manifestações clínicas.

Considerando as informações aqui expostas, bem como o interesse particular sobre a tuberculose extrapulmonar, suas manifestações clínicas e seu diagnóstico em nosso meio, julgamos oportuno desenvolver um levantamento sobre essa doença, diagnosticada no Hospital de Clínicas da UFPR, no período de 1976 a 1990.

Optamos pela realização de um estudo transversal descritivo. Apesar do grande número de variáveis utilizadas, entendemos que esse tipo de estudo nos permitirá uma visão panorâmica das manifestações clínicas nas diversas formas de tuberculose extrapulmonar.



Além disso, a comparação dessas manifestações em diferentes grupos de pacientes, poderá oferecer informações sobre quais fatores realmente influenciam a apresentação da doença, favorecendo ou dificultando seu diagnóstico.

## **2. OBJETIVOS**

---

2.

## **OBJETIVOS**

---

O presente estudo tem os seguintes objetivos:

1. Estudar as principais características clínicas e laboratoriais da tuberculose extrapulmonar.
2. Comparar estas características nas diferentes localizações da doença.
3. Demonstrar quais os fatores que modificam as manifestações clínicas da tuberculose.
4. Reunir informações da literatura, que permitam estabelecer, parâmetros de comparação com outras séries publicadas.

### **3. REVISÃO DA LITERATURA**

---

### 3.

## REVISÃO DA LITERATURA

---

### 3.1. ASPECTOS HISTÓRICOS

---

No dia 5 de dezembro de 1865, Jean Antoine Villemin conheceu o sabor do descrédito, embora sua apresentação perante a Academia Francesa de Medicina estivesse perfeita. Para os cientistas ali presentes, Villemin fracassara ao considerar os resultados obtidos, em animal de experimentação, como válidos para a tuberculose humana.

No entanto, seus experimentos demonstraram inequivocamente, que a tuberculose era uma doença infecciosa e contagiosa. A despeito de pesadas críticas, Villemin persistiu em suas pesquisas, insistindo que a tuberculose era doença provocada por agente específico, um vírus. Em sua 14ª publicação, sugeriu que a doença do homem e do gado eram determinadas por um mesmo agente, propondo a teoria da "unidade da tuberculose" (MYERS, 1977c).

Cerca de 12 anos após, Robert Koch apresentou-se perante a Sociedade de Fisiologia de Berlim e após mencionar os trabalhos de Villemin, anunciou ao mundo a descoberta de um microorganismo, que denominou de bacilo da tuberculose, como sendo o agente etiológico da doença (KOCH, 1882; KRAUSE, 1932; SAKULA, 1982).

O conteúdo de seus experimentos não permitiu interrogações e, quanto àquela manhã, Paul Erlich assim se referiu..." Koch explicou a etiologia da tuberculose com grande poder de convicção, apresentando considerável quantidade de provas materiais. Cada um dos que assistiram a esta conferência se sentiu profundamente emocionado e devo dizer que esta noite ficou gravada em minha memória como a experiência científica mais importante de minha vida" (STEINBRUCK, 1982).

Reconhecida como a mais antiga das doenças da humanidade e também como a mais devastadora, milênios se passaram até a descoberta de Koch. No entanto, aspectos clínicos e anatomopatológicos da doença já eram conhecidos e divulgados muito antes disso.

Assim, Hipócrates (460 a 377 AC) já descrevia febre, astenia emagrecimento e sudorese, como sinais cardinais da doença. A maioria dos casos descritos por Galeno estavam associados à hemoptise, dor torácica, tosse, expectoração, febre e emagrecimento (MYERS, 1977a). Embora sem data precisa, descrições minuciosas da doença foram publicadas por Aretaeus da Capadócia, neste mesmo século, no capítulo "Phthisis" do livro "Causas e Sintomas das Doenças Crônicas". Aretaeus chamava a atenção para febre, astenia e sudorese como principais sintomas da doença (KEERS, 1978a).

Richard Morton foi o primeiro a associar febre com manifestações anatomopatológicas da doença, divulgando suas idéias em um livro publicado na Inglaterra, em 1689. Morton achava que a febre se relacionava com a formação de abscessos e cavitação (KEERS, 1982). Também observou que os portadores da doença nos pulmões e em outros órgãos, algumas vezes morriam após evolução crônica e emagrecimento discreto (MYERS, 1977b; KEERS, 1982).

A partir de 1700, com a introdução da percussão e da ausculta pulmonares, começou um período de aquisições importantes. Dois autores franceses destacaram-se por suas observações. O primeiro deles, foi Gaspar Laurent Bayle (1774 -1816), cuja fama repousou, em sua maior parte, sobre a publicação, em 1810, de seu principal livro " Recherches sur la Phthisie Pulmonaire". Bayle relatou 900 necrópsias, observando que a disseminação miliar da tuberculose se iniciava pelos pulmões, podendo comprometer qualquer outro órgão, tais como linfonodos e intestinos (MYERS,1977c; KEERS,1978b). O segundo deles, Laennec, descreveu todas as formas e tamanhos de tubérculos, bem como a presença de necrose caseosa. Suas observações detalhadas comprovaram a unidade da doença, que até então era descrita como tendo diversas formas, variando entre seis a vinte (KEERS, 1981).

Também datam desta época descrições da tuberculose comprometendo órgãos extrapulmonares. Em 1816, Jacques Delpech relacionou a doença que causava deformidade de coluna, conhecida como Mal de Pott (descrita por Sir Percival Pott, em 1779), com a tuberculose. Quase que simultaneamente, Rokitanski, em Viena, chegou à mesma conclusão (MYERS, 1977c).

A primeira descrição completa da tuberculose renal foi feita por Pierre Calvador em 1837, a das glândulas supra-renais por Thomas Addison, em 1855, a da pele por Robert William, em 1858, a da traquéia e linfonodos por Parrot, em 1876 etc. Apesar da forma pulmonar ser a mais comum, a sucessiva descoberta da tuberculose, em outros órgãos, originou o conceito de que apenas unhas e cabelos não eram comprometidos (MYERS,1977c).

Através de trabalho metódico, Robert Koch isolou o bacilo da tuberculose em diversos tecidos e secreções humanas e de animais. No homem, encontrou bacilos nos pulmões e em outros órgãos tais como o cérebro, linfonodos e articulações (KOCH, 1882). Além disso, observou que, quando um filtrado desses bacilos era injetado na pele de animais saudáveis, não havia qualquer reação. No entanto, quando injetado em animais doentes, ocorria reação caracterizada por edema, calor e rubor. Em 1894, Rohl Pincus denominou esse filtrado de bacilos da tuberculose de tuberculina, e, em 1897, Koch descreveu a metodologia para obtê-la (KOCH, 1897).

Koch e muitos pesquisadores, antes e depois dele, admitiram a via inalatória, como a porta de entrada para a doença. Outros, como Chaveau, em 1868, propuseram que a tuberculose poderia ser adquirida a partir de alimentos e produtos animais contaminados (MYERS, 1977d).

Em 1902, J. Nicols e A. Dercas, na França, comprovaram a possibilidade de aquisição da doença por via gastrointestinal. Em 1937 Griffith isolou o *M. Bovis* do interior de lesões pulmonares, demonstrando que, quando o bacilo era ingerido, passava do ducto torácico para o ventrículo direito e daí para os pulmões, produzindo doença nesse órgão (MYERS, 1977 d).

O reconhecimento da via inalatória, como principal porta de entrada para a doença, resultou de numerosos experimentos. Entre vários outros, os estudos de Wells foram fundamentais, ao provar que pacientes tuberculosos eliminavam através da tosse, espirro etc, gotículas contaminadas, capazes de serem inaladas e de infectar pessoas normais. Também se aprendeu que o *M. Tuberculosis* era capaz de penetrar no organismo através da pele, da conjuntiva e do aparelho genital feminino e que podia ser eliminado por outras secreções, tais como pú, urina etc.

---



Finalmente, a introdução da quimioterapia transformou a tuberculose em doença curável, ocorrendo acentuado declínio em todos os países do mundo. No entanto, em países de baixo nível socioeconômico, a incidência continua elevada, transformando o triunfo quimioterapêutico em derrotas sucessivas (LEFF et al, 1979c).

### **3.2. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS**

---

Observações dos últimos dois séculos, mostram que a prevalência da tuberculose pode flutuar espontaneamente ao longo do tempo, em uma determinada população (STYBLO,1986). Diversos fatores influenciam a incidência da tuberculose em diferentes populações, tais como os socioeconômicos e culturais, cuidados gerais com a saúde, desnutrição, doenças associadas, diagnóstico e identificação de casos bacilíferos etc (COMSTOCK, 1982).

A O.M.S. estima que em todo o mundo existam um bilhão e setecentos milhões de pessoas (um terço da população mundial) infectadas com o bacilo da tuberculose. No ano de 1990, oito milhões de pessoas em todo o mundo, desenvolveram a doença. Destas, 95% viviam em países do terceiro mundo, onde morreram aproximadamente 3 milhões de pessoas com tuberculose, nesse período (SUDRÉ et al, 1992).

Muitos fatores determinam a magnitude do problema em todo o mundo. O estágio epidemiológico alcançado por determinado país em particular e pela eficácia dos meios de prevenção, controle e terapêutica, são dois deles, bem conhecidos (GRZYBOWSKI,1991).

Um terceiro e inesperado fator, contudo, tem emergido em muitos países, demonstrando ser capaz de influenciar a incidência da tuberculose nestes locais (RIEDER et al, 1989; WEBER et al, 1989; DeCOCK et al, 1991; FITZGERALD et al, 1991; GRZYBOWSKI, 1991; MILES BRAUM et al, 1991; STYBLO, 1991a,b). Esse fator, a Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA), associado à piora das condições de vida nas grandes cidades, à concentração de pessoas idosas em asilos, ao grande número de portadores de outras condições de risco para a tuberculose e ao fluxo aumentado de imigrantes hispânicos, tem sido incriminado pelo número crescente de casos de tuberculose, nos E.U.A. (STEAD, 1988) .

Até 1984 a incidência da tuberculose, naquele país, vinha caindo anualmente. Observou-se então, aumento de 4% no número de casos notificados com relação a 1983, e em 1990, esse aumento foi de 6% em relação a 1989 (ROSSMANN, 1992). Esses números são preocupantes e anunciam a possibilidade de que a tuberculose se transforme na doença mais importante da década de 90 (BERNARDO 1991).

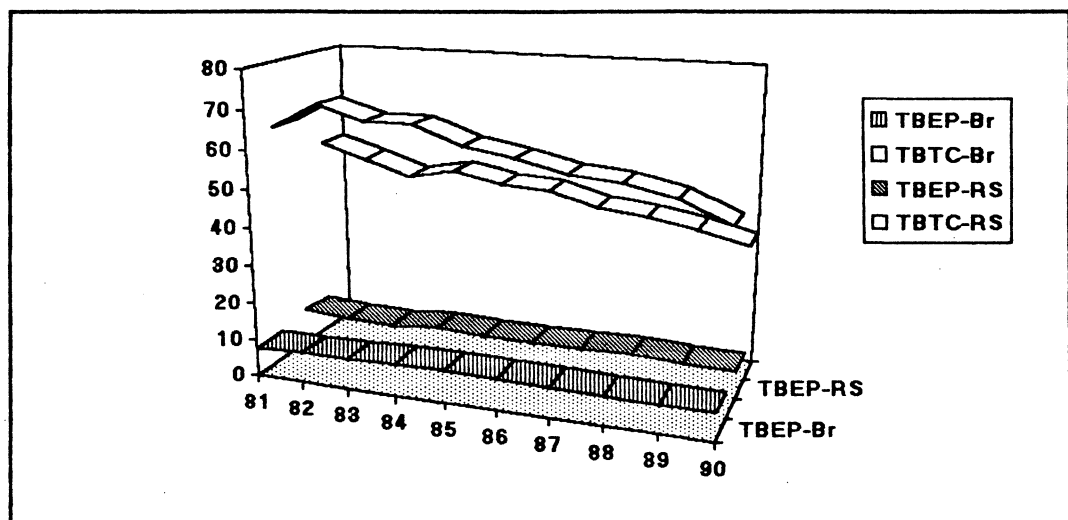
O Brasil, é o terceiro país do mundo em casos notificados de SIDA e cerca de 30% dos pacientes brasileiros com essa doença, desenvolvem tuberculose (BETHLEM et al, 1990). Além disso, a OMS estima que no início de 1992 existiriam, em todo o mundo, 4.000.000 de pessoas infectadas com o vírus da SIDA e com o bacilo da tuberculose. Destas, 95% viveriam em países de terceiro mundo (RAVIGLIONE et al, 1992). O impacto da SIDA sobre a tuberculose, no Brasil, ainda é desconhecido. Contudo, tem sido questionado se o aumento no número de casos de tuberculose nas grandes capitais brasileiras, nos últimos anos, estaria relacionado ao aparecimento dessa doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1992).

Até o início dos anos 80, o Brasil ocupava o 3º lugar do mundo em notificações de casos de tuberculose (BARBOSA et al,1982). Contudo, uma análise feita por STYBLO e ROUILLON, 1981, sobre a incidência mundial da tuberculose pulmonar com baciloscopia positiva, chamou atenção para o fato de que existe uma real subnotificação de casos. Styblo considerou inadmissível que países das Américas (excetuando-se Canadá e E.U.A.) apresentassem, em média, incidência da tuberculose, em todas as suas formas, inferior a 40 casos por 100.000 habitantes.

Em seu entender, essas taxas foram consideravelmente diminuídas por informações não realistas, oriundas de países como México e Brasil, que totalizam 50% do restante da população americana. O autor considera que esses números revelam, que possivelmente, os levantamentos epidemiológicos nesses países não cubram toda a população (STYBLO e ROUILLON, 1981).

No ano de 1980 foram notificados 72.608 casos de tuberculose no Brasil, sendo a taxa anual de casos notificados de 60/100.000 habitantes e a taxa de pacientes bacilíferos de 31/100.000 habitantes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1981). Embora a tuberculose no Brasil, ainda represente problema importante de saúde pública, informações advindas do Ministério da Saúde, que analisou o comportamento da doença na última década, mostram que tem ocorrido queda significativa da tuberculose pulmonar e extrapulmonar (48/100.000 habitantes, em todas as suas formas, no ano de 1990) com cobertura acima de 90% da população (MINISTÉRIO DA SAÚDE,1992). Como se pode observar no gráfico 1, esta queda tem se mantido ao longo dos anos, enquanto que a incidência da tuberculose extrapulmonar tem permanecido constante, entre 7 e 8 casos por 100.000 habitantes.

Neste mesmo gráfico, pode-se perceber que a incidência de tuberculose pulmonar, em todas suas formas, na Região Sul (TBTC -RS) é menor do que no Brasil (TBTC - Br), quando considerado como um todo. Fatores socioeconômicos locais podem estar relacionados a estas diferenças. Contudo, as conclusões devem ser revistas de maneira mais adequada, à luz de informações mais detalhadas sobre estes fatores.



TBEP-Br=Tuberculose extrapulmonar no Brasil, TBTCBr=Tuberculose todas as formas no Brasil, TBEP-RS=Tuberculose extrapulmonar na Região Sul, TBTC-RS=Tuberculose todas as formas na Região Sul.  
 FONTE: Adaptado a partir de dados do Ministério da Saúde.(41)

**Gráfico 1: Incidência da Tuberculose Extrapulmonar e de Todas as Formas de Tuberculose na Região Sul e no Brasil.**

Enquanto se sabe que nos E.U.A., provavelmente 95% das crianças chegam à idade adulta sem nunca terem sido expostas a tuberculose, no Brasil 30% da população com trinta anos em 1980 estava infectada (MARTINS et al, 1984; RIEDER et al, 1989).

Na década de 80 ocorreu um aumento médio nas taxas de infecção de 2.6% ao ano, havendo diferenças na prevalência da infecção nas diversas regiões do Brasil, de acordo com variações socioeconômicas. Nesse mesmo período, houve diminuição na taxa de mortalidade, embora a tuberculose ainda represente uma causa importante de óbitos em nosso país, sendo a 10ª causa de morte e a responsável por 1% de todas elas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1992).

A análise da incidência da tuberculose pulmonar, de acordo com as diversas faixas etárias, mostra que o predomínio na infância ocorre entre zero e 4 anos de idade (10/100.000 habitantes). Entre adultos, a faixa etária mais comprometida é a superior aos 60 anos (34/100.000 habitantes), porém os números também são elevados entre 20 e 50 anos (18 a 27/100.000 habitantes). A distribuição das diversas faixas etárias na tuberculose extrapulmonar é semelhante à da tuberculose pulmonar.

Não existem no Brasil informações oficiais, na última década, sobre a influência de fatores epidemiológicos, tais como taxas de desemprego nas grandes metrópoles, influências raciais, diminuição progressiva das condições socioeconômicas etc (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1992).

Enquanto a incidência da forma pulmonar de tuberculose vem caindo anualmente, especialmente nos países industrializados, a tuberculose extrapulmonar tem mantido taxas constantes ou até mesmo crescentes (HIMANN et al, 1976; FARER et al, 1979; SNIDER, 1975; ENARSON et al, 1980; GLASSROTH et al, 1980; MCNICOL, 1983; CITRON, 1984). Alguns autores consideram que alterações demográficas decorrentes do aumento do número de imigrantes de terceiro mundo, possam explicar em parte estes números (RIEDER et al, 1988 e 1990).

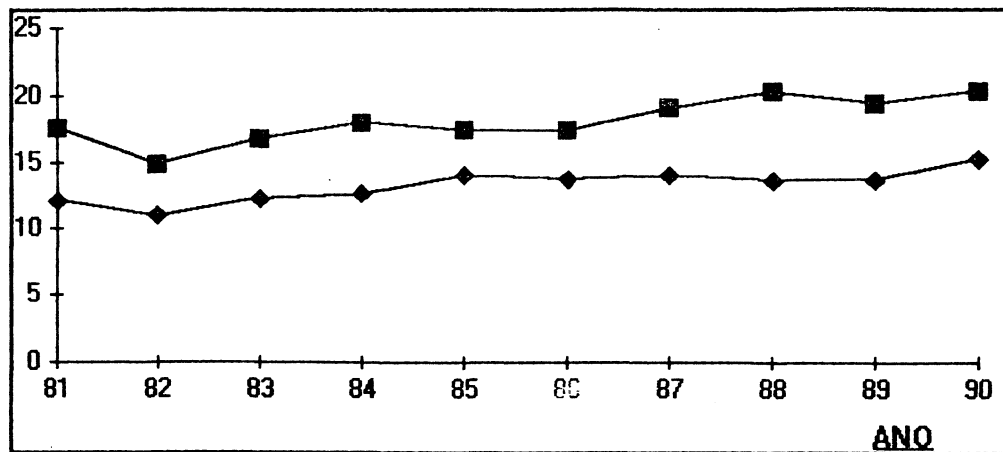
Até o início da década de 70, pouco se sabia sobre a tuberculose extrapulmonar nos EUA, quando se observou aumento do número de casos notificados. O Centro de Controle para Doenças (CDC), na oportunidade, lançou um formulário especial, e muitas características da doença puderam ser estudadas.

No ano de 1986, ocorreram 3.991 casos de tuberculose extrapulmonar nos EUA, dos quais a maioria se deveu à tuberculose ganglionar (30,9%) e pleural (23%), com uma proporção de 72% de casos confirmados bacteriologicamente (RIEDER et al, 1990).

No Brasil, no período de 1978 a 1990, foram notificados 114.440 casos de tuberculose extrapulmonar. Não existem informações completas atuais quanto às principais características epidemiológicas desta forma de tuberculose, em nosso país.

Um estudo sobre a taxa de incidência da tuberculose extrapulmonar, nos últimos 10 anos, nas diferentes regiões brasileiras, mostra que na região sul e sudeste ela tem se mantido entre um máximo de 10/100.000 habitantes (1985) e um mínimo de 7,4/100.000 habitantes (1990). Por outro lado, nas regiões norte, nordeste e centro oeste, as taxas variaram entre 9,8/100.000 habitantes (1983) e um mínimo de 5,2/100.000 habitantes (1981).

Estas diferenças podem refletir subdiagnóstico nas regiões de índices inferiores, em decorrência de menores disponibilidades técnicas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1992). A diferença na proporção de casos de tuberculose extrapulmonar em relação ao número total de casos diagnosticados no Brasil e na Região Sul, nos últimos dez anos, pode ser observada no gráfico 2.



■ % de casos de TBEP na Região Sul ♦ % de casos de TBEP no Brasil  
 FONTE: Adaptado a partir de dados do Ministério da Saúde (1992).

**Gráfico 2: Percentual de Casos de Tuberculose Extrapulmonar Diagnosticados na Região Sul e no Brasil - 1981 a 1990.**

### 3.3. PATOGÊNESE

As micobactérias são bacilos aeróbicos estritos, de crescimento intracelular facultativo, não formadores de esporos, que usualmente não podem ser distinguidos entre si, exclusivamente, por seus aspectos morfológicos. Em comparação com outros bacilos, crescem lentamente requerendo, em geral, enriquecimento dos meios de cultura para acelerar o tempo de duplicação, sendo extremamente sensíveis às quedas de concentração do oxigênio (WAYNE, 1982; KONEMANN et al, 1988). Outra característica importante das micobactérias é o conteúdo excepcionalmente alto de lipídeos (superior a 25%) em sua parede, fato esse que explica muitas de suas propriedades, tais como a resistência ao ressecamento, ao álcool, às bases, aos germicidas e aos ácidos.

Além disso, as estruturas que contêm lipídios, são especialmente ativas em despertar os efeitos imunológicos das micobactérias (GOREN e BRENNAN, 1979).

O gênero possui grande variedade de espécies, incluindo formas saprofíticas, parasitas e patogênicas. A tuberculose pode ser causada por qualquer uma das seguintes espécies patogênicas: *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* e *Mycobacterium africanum*. O *M. tuberculosis* é responsável por 95 a 99% de todos os casos de tuberculose, sendo que as duas outras bactérias, atualmente, causam doenças apenas de aparecimento esporádico (HOPEWELL, 1988).

Embora o *M. tuberculosis* possa penetrar no organismo humano por diversas vias, a maioria das infecções ocorre a partir da inalação de gotículas infectadas, eliminadas por pacientes bacilíferos. Estes pacientes ao tossir, espirrar, cantar, falar, eliminam gotículas contaminadas, que podem ficar suspensas no ar ou cair ao solo. Aquelas suspensas, quando inaladas, se possuírem diâmetro igual ou inferior a 5 micra, ultrapassarão os mecanismos de defesa das vias aéreas, alcançando os alvéolos (RILEY, 1982).

A proximidade, as condições higiênicas do ambiente, o tipo de escarro eliminado, o número de bacilos eliminados por gotículas etc, são outros fatores ligados ao desenvolvimento de infecção nas pessoas que estão em contato com tuberculosos (SULTAN et al, 1960; AMERICAN THORACIC SOCIETY, 1981). A importância do convívio íntimo com pacientes bacilíferos tem sido bem demonstrada. Uma crise de tosse é capaz de produzir 3.500 gotículas infectantes, número este equivalente àquele produzido por cinco minutos de conversação (LOUDON e SPHON, 1969).



Além disso, pacientes que tosse mais do que quarenta e oito vezes por noite infectam mais do que 48% de seus contatos. Aqueles que tosse menos do que doze vezes por noite, infectam apenas 28% de seus contactos (LOUDON e ROBERTS, 1967).

Estima-se que a população bacilar/ml de escarro, necessária para bacterioscopia positiva, varie entre 5.000 e 10.000 microorganismos. Por isso, pacientes cujos escarros são positivos apenas à cultura, são menos contaminantes do que os daqueles com baciloscopia positiva (HOPEWELL, 1988).

Após ser inalado, o *M. tuberculosis* provocará um processo inflamatório que difere da maioria dos processos inflamatórios, principalmente no que diz respeito às células que dele participam: macrófagos, linfócitos, células epitélióides e células gigantes, que se acumulam, formando lesões bem delimitadas, os granulomas (WILLIAMS e WILLIAMS, 1983). A reação do organismo aos bacilos inalados dependerá fundamentalmente da existência ou não de contacto anterior do hospedeiro com o *M. tuberculosis*.

### 3.3.1. Infecção Primária

A inalação do *M. tuberculosis*, por um indivíduo que nunca teve contacto anterior com o bacilo (infecção primária), provoca uma série de reações características, uma vez que ainda não existe imunidade estabelecida. Ao chegarem aos alvéolos, os bacilos são fagocitados por neutrófilos e macrófagos alveolares. Devido à alta resistência dos bacilos à destruição, cerca de 50% deles sobrevivem e se multiplicam no interior dos alvéolos, numa velocidade superior àquela dos meios de cultura (a cada 24 horas).

O número dos bacilos aumentará, uma vez que ainda não existe imunidade para conter a multiplicação, provocando uma reação inflamatória (YOUNG, 1979a). Teoricamente um único bacilo, ao final de uma semana, é capaz de gerar 1.048.578 bacilos, e ao final de seis semanas, 4.396.800.000.000 bacilos. Não é surpreendente, portanto, que eles possam se disseminar por todo o corpo (SANTORO, 1975).

Do 6º ao 12º dia, os alvéolos envolvidos são consolidados por células inflamatórias, formando uma pneumonia, que na maioria dos casos é assintomática (PRATT, 1979). A infecção inicial usualmente se localiza em áreas bem ventiladas dos campos médios e inferiores do pulmão, sendo raramente encontrada nos ápices (AUERBACH, 1959). Apesar da reação celular local, com o aumento do número de macrófagos e a formação de células epitelióides e gigantes, o bacilo continua se multiplicando.

Nessa fase inicial da infecção tuberculosa, os microorganismos têm fácil acesso aos linfáticos regionais, de onde podem ganhar a corrente circulatória e se disseminar para diversos órgãos e tecidos. Essa fase, conhecida como disseminação linfohematogênica ou disseminação generalizada precoce, em geral, é auto-limitada (NICE, 1950, PRATT, 1979). A disseminação linfohematogênica, provoca semeadura de bacilos em diversos órgãos tais como os rins, cérebro, ossos e ápices pulmonares, tornando a infecção mais extensa. A maioria desses bacilos será englobada por macrófagos que chegarão aos diversos locais em grande número, provocando reação inflamatória, porém sem deter a multiplicação bacilar, cuja restrição estará na dependência da tensão de oxigênio. Assim, a multiplicação bacteriana será muito menor no baço e no fígado do que nos rins, cérebro e pulmões, onde a tensão de oxigênio é maior (YOUNG, 1979c).

Entre o 10º e 20º dia após a inalação dos bacilos, o infiltrado inflamatório está mais denso, as células se dispõem de tal forma que as lesões assumem o aspecto de granulomas. A partir da 2ª ou 3ª semanas, aparece necrose caseosa da parte central do granuloma. Coincidentemente, ocorre o surgimento da hipersensibilidade à tuberculoproteína e da positividade da reação cutânea (MEDLAR, 1926a; PRATT, 1979).

O tecido necrótico se transforma em massa amarelada, rica em proteínas e lipídios derivados dos bacilos e das células mortas, com aspecto de queijo, denominada "caseum". Embora os bacilos possam se multiplicar dentro das áreas de necrose sólida, usualmente são inibidos pela baixa tensão de oxigênio, pelo pH diminuído e pelo acúmulo de ácidos graxos (PRATT, 1979).

Com a formação da necrose, aparecem células gigantes, que possivelmente representam a fusão de células epiteloídes em torno de um pedaço de material necrótico. Essas células são sinal de cronicidade e desempenham pequeno papel na tuberculose (MEDLAR, 1929b; DANNEBERG JR e TOMASHEFSKI JR, 1988).

Com o desenvolvimento da imunidade específica, a multiplicação bacilar é contida e, dentro de 20 a 50 dias, as lesões cicatrizam. A maioria das lesões sofrerá processo de fibrose, embora possa ocorrer resolução completa com restituição de tecido normal. Muitos autores acreditam que esse material encapsulado jamais deverá ser considerado curado, mas sim inativo, pois em seu interior podem restar bacilos viáveis, suscetíveis de serem reativados (PRATT, 1979; DANNEBERG JR e TOMASHEFSKI, JR, 1988). Seis meses a dois anos após, as lesões iniciais poderão se tornar calcificadas, o que também não implica na cura completa (PRATT, 1979).

As lesões da infecção primária poderão ou não ser visualizadas nas radiografias de tórax, dependendo do tamanho, da localização do nódulo residual e da presença ou não de calcificação (FRASER et al, 1988). Em 70 a 80% dos casos não ocorrerá evidência radiográfica (MYERS, 1965).

### **3.3.2. Transformação da Infecção Tuberculosa em Doença**

A imunidade específica é usualmente adequada para inibir a multiplicação posterior dos bacilos. Em 5% das pessoas o controle da multiplicação do *M. tuberculosis* falha, ocorrendo o desenvolvimento de tuberculose no primeiro ano após a infecção primária (tuberculose primária). Em outros 5%, a contenção dos bacilos se torna inadequada em períodos mais tardios, resultando também em doença (tuberculose pós-primária).

Ao todo, aproximadamente 10% das pessoas que sofreram infecção primária, desenvolverão a doença (SBARBARO, 1971; AMERICAN THORACIC SOCIETY, 1990). A suscetibilidade é maior em crianças com até 2 anos de idade, na puberdade e na adolescência.

#### **3.3.2.1. Tuberculose Primária**

Ocorre predominantemente em crianças, sendo particularmente prevalente em regiões onde as medidas de controle da doença são inadequadas (FRASER et al, 1988). Em geral, manifesta-se no 1º ano após a infecção tuberculosa. Um estudo realizado pelo British Medical Council, em adolescentes que adquiriram a infecção primária entre 1950 e 1952, demonstrou que o risco de desenvolver tuberculose diminuiu com o passar dos anos, sendo de apenas 1%, nove anos após.

Oitenta por cento dos adolescentes que desenvolveram a doença o fizeram nos dois primeiros anos após a infecção primária (SEATON et al, 1989). Análises posteriores dessas observações permitiram demonstrar que o intervalo de tempo entre infecção primária e o aparecimento da tuberculose primária, é variável nas diversas formas de tuberculose (pleural, miliar, meníngea e pulmonar).

Assim, sessenta e cinco por cento dos derrames pleurais aparecerão cerca de 6 meses após o contacto com o *M. tuberculosis*, sendo raramente encontrados em crianças com menos do que 5 anos de idade.

Noventa por cento dos casos de tuberculose miliar e meningite tuberculosa aparecerão nos primeiros doze meses, sendo mais comum em crianças com menos de 1 ano de idade. Três a nove meses após a infecção primária pode ocorrer tuberculose pulmonar (CITRON e GIRLING, 1988).

A tuberculose pulmonar primária resulta da progressão do foco inicial e, do ponto de vista anatomopatológico, é semelhante à tuberculose pós-primária. Apenas 10% dos casos de tuberculose primária ocorrem em adolescentes e adultos, sendo que a imensa maioria ocorrerá em crianças e nestas, mais freqüentemente, em menores do que 1 ano de idade (FRASER et al, 1988).

### **3.3.2.2. Tuberculose Pós-Primária**

Tuberculose pós-primária ou tuberculose de reativação são termos empregados para definir formas de tuberculose que ocorrem em pessoas com imunidade ou hipersensibilidade ao *M. Tuberculosis*, e que desenvolvem a doença mais tardiamente.

### 3.3.2.2.1. Tuberculose Pulmonar

A tuberculose pós-primária é predominante em adultos e nos pulmões, localizando-se preferencialmente nos segmentos apical e posterior dos lobos superiores (FRASER et al, 1988). Muitas questões relativas à tuberculose pós-primária ainda são discutidas, e nem todas, satisfatoriamente respondidas.

A primeira delas relaciona-se ao porque do comprometimento apical preferencial. Alguns autores consideram que os bacilos chegam até os ápices por via inalatória. Porém, isso é facilmente rebatido, pois o fluxo de ar para os ápices é bem menor do que para os lobos médio e inferiores. Isso faz com que os bacilos, quando inalados, se localizem preferencialmente nestas últimas regiões pulmonares.

Na maioria dos indivíduos, como já mencionado anteriormente, a infecção primária inicia nos lobos médios e inferiores e os ápices são atingidos após a disseminação linfohematogênica, sendo que, após o desenvolvimento da imunidade específica, ocorrerá encapsulamento e cicatrização dessas lesões.

Enquanto que apenas 5% das culturas de cicatrizes localizadas nos lobos médio e inferiores são positivas, 40% das culturas de cicatrizes dos lobos superiores o são. A maior tensão de oxigênio nos ápices tem sido considerada como um dos fatores responsáveis pela manutenção dos bacilos viáveis nas cicatrizes apicais (DANNENBERG JR e TOMASHEFSKI, 1988).

Todavia, a questão mais importante não é o por que da tuberculose pós-primária se desenvolver mais nos ápices, e sim por que razão a tuberculose pós-primária se desenvolve. Essa questão é amplamente discutida em torno das possibilidades de reinfecção e reativação (FRASER et al, 1988) .

Em 1967, STEAD revisou a literatura disponível sobre esse assunto, observando que em indivíduos que nunca foram expostos ao *M. Tuberculosis*, o risco de adquirir infecção tuberculosa varia de acordo com o ambiente freqüentado, isto é, se de alto ou baixo risco de contaminação. Por outro lado, indivíduos com reação cutânea positiva eram tão dificilmente infectados quanto animais de laboratório reexpostos ao bacilo, não importando qual tenha sido a intensidade da exposição ao bacilo.

Estas observações cuidadosas e análises retrospectivas, realizadas por Stead, levaram ao entendimento de que a principal forma de transformação da infecção primária em tuberculose pós-primária se dá por reativação endógena de bacilos inativos (STEAD, 1967a; STEAD, 1967b).

Quando, por algum motivo, decrescem os mecanismos de defesa celular do hospedeiro, os bacilos podem voltar a se multiplicar, produzindo doença. Gastrectomia, diabetes mellitus, alcoolismo, SIDA, desnutrição, emprego de imunossupressores, corticoesteróides etc, têm sido relatados como fatores determinantes de risco aumentado para a tuberculose (FRASER et al, 1988; BLOCH et al, 1989).

Em países onde a prevalência da tuberculose é baixa e a imunidade natural é elevada, acredita-se que a recrudescência tardia de um foco antigo seja a explicação para a maior parte dos casos de doença.

Por outro lado, em países onde a prevalência ainda é alta, a reinfecção exógena pode representar uma forma significativa de aquisição da tuberculose. Em outras palavras, o risco de reinfecção exógena é determinado pela situação epidemiológica de um local em particular, e em um período também definido (STEAD e BATES, 1988).

### **3.3.2.2.2. Tuberculose Extrapulmonar**

O envolvimento de outros órgãos além dos pulmões, na tuberculose, pode ocorrer, ou por extensão da doença pulmonar ou de linfonodos regionais, ou por contaminação direta do órgão ou ainda por via hematogênica.

A extensão da doença pulmonar, em geral, ocorre para estruturas adjacentes, tais como pleura, linfonodos mediastinais e pericárdio. A eliminação de escarro bacilífero pode determinar, por via canalicular, o comprometimento da laringe, traquéia, orofaringe e trato gastrointestinal.

Alguns autores não consideram a tuberculose, da traquéia ou das vias respiratórias altas, como tuberculose extrapulmonar, sendo que em algumas classificações elas aparecem como formas respiratórias da doença (ENARSON et al, 1980, AMERICAN THORACIC SOCIETY, 1990). Para outros autores, contudo, esses casos de envolvimento por contigüidade, de outros órgãos ou estruturas, também são considerados como tuberculose extrapulmonar (HINMAN et al, 1976; FARER et al, 1979; ALVAREZ e MCCABE, 1984; MEHTA et al, 1991).

A contaminação direta de um órgão extrapulmonar ocorre quando ele é a própria porta de entrada para a doença. Embora de ocorrência infreqüente, sucede em alguns casos de tuberculose intestinal, cutânea e genital.

A tuberculose extrapulmonar, quando adquirida por via hematogênica pode acontecer de duas formas: a) durante a disseminação linfohematogênica precoce, b) como parte da tuberculose miliar (NICE JR, 1950). No primeiro caso, as lesões permanecem inativas por anos, podendo aparecer doença em qualquer fase da vida. A reativação de um foco extrapulmonar antigo, em geral ocorre em um único órgão.



Durante a tuberculose miliar, a disseminação para outros órgãos dependerá da amplitude da doença e, teoricamente, qualquer um poderá ser comprometido, isolada ou simultaneamente. Assim, a patogênese das diversas localizações extrapulmonares pode ser diferente de acordo com as estruturas ou órgãos envolvidos.

A **tuberculose pleural**, que é uma das formas mais comuns de tuberculose extrapulmonar em nosso meio, na maioria das vezes resulta da ruptura de focos subpleurais mínimos, drenando bacilos para a cavidade pleural.

Supõe-se que o derrame pleural da tuberculose seja uma forma de hipersensibilidade tardia aos antígenos do *M. tuberculosis* (SEIBERT et al, 1991). Classicamente a tuberculose pleural é descrita como uma forma relativamente tardia de tuberculose primária, podendo ocorrer entre 3 a 7 meses após a infecção primária (BERGER e MEJIA, 1973). Contudo, estudos recentes tem mostrado que, em 19 a 46% das vezes, a tuberculose pleural ocorre por reativação de focos subpleurais antigos (EPSTEIN et al, 1987; ANTONISKIS et al, 1990).

Qualquer órgão **intra-abdominal**, assim como o peritônio, pode ser envolvido pela tuberculose. A patogênese possivelmente se deve à reativação de focos antigos, semeados durante a disseminação hematogênica precoce. Com relação às tuberculoses intestinal e peritoneal, algumas peculiaridades merecem ser mencionadas.

Admite-se que raramente o intestino possa ser a porta de entrada para a doença, embora constituísse uma forma freqüente no início do século, praticamente desaparecendo após a introdução da pasteurização do leite (OPIE, 1920; KASULKE et al, 1981; VANDERPOOL e O'LEARY, 1988).

Embora existam discordâncias quanto a patogênese da tuberculose intestinal, a maioria dos autores concorda que, com maior frequência, ela ocorra a partir da deglutição de bacilos oriundos de lesões pulmonares cavitárias abertas (THOENI e MARGULIS, 1979). O envolvimento freqüente do pulmão associado à tuberculose intestinal, ajuda a suportar a hipótese de contaminação a partir do foco pulmonar. Estudos recentes mostram que 14 a 90% dos pacientes com tuberculose intestinal (em média 50%), são portadores de tuberculose pulmonar ativa (SHERMAN et al, 1980; GILINSKY et al, 1983; HADDAD et al, 1987).

Nos casos onde não há associação com tuberculose pulmonar, propõe-se que a tuberculose intestinal possa ter sido originada a partir da disseminação linfohematogênica da infecção (THOENI e MARGULIS, 1979).

A patogênese da tuberculose peritoneal ainda é objeto de discussão. Alguns autores advogam a extensão de focos intestinais ou genitourinários, porém a literatura parece não suportar essas hipóteses (ALVAREZ e MCCABE, 1984). A hipótese mais amplamente aceita é a proposta por Nice, onde a tuberculose peritoneal resultaria da reativação de focos peritoneais antigos, adquiridos na fase de disseminação linfohematogênica da infecção tuberculosa (NICE, 1950; SINGH et al, 1969, DESILVA e TILTON, 1978).

A *tuberculose miliar* se inicia a partir do momento em que uma coleção localizada de bacilos é drenada para dentro de um vaso sanguíneo ou linfático, resultando na embolização de numerosos bacilos viáveis dentro dos leitos capilares dos diversos órgãos (LEFF e GEPPERT, 1979b). A essência da tuberculose miliar é a bacteremia tuberculosa, que, quando maciça, resulta em miríades de granulomas de tamanho pequeno e uniforme que são formados nos diversos órgãos.

Essa forma de tuberculose pode resultar de duas seqüências distintas, ocorrendo tanto como consequência da infecção primária, como da reativação de focos antigos (AUERBACH, 1944; CHAPMAN e WORTON 1946; SLAVIN et al, 1980). Em ambas as condições, a quantidade de bacilos é suficiente para sobrepujar as defesas do hospedeiro, produzindo doença. Na tuberculose miliar pós-primária generalizada tardia, o foco reativado pode ser pulmonar ou extrapulmonar, sendo que os bacilos, mais freqüentemente, são drenados pelos linfáticos regionais para o ducto torácico e daí para a circulação sistêmica.

Eventualmente o linfonodo lesado erode a parede de um de um vaso sangüíneo, extravasando os bacilos diretamente na circulação. À macroscopia, as lesões formadas nos diversos órgãos são pequenas e amareladas, com 1 a 2 milímetros de diâmetro, correspondendo aos granulomas.

A **tuberculose ganglionar** pode resultar tanto da extensão direta, quanto da disseminação hematogênica da doença (KENT, 1967). Qualquer cadeia ganglionar pode ser comprometida, embora mais comumente isto ocorra nas cadeias cervicais anterior ou posterior, ou na cadeia supraclavicular. Quando o linfonodo se torna completamente comprometido, ele fistuliza para regiões contíguas (no caso dos linfonodos superficiais, a pele), drenando o seu conteúdo caseoso.

A **tuberculose osteoarticular** pode ocorrer em qualquer osso ou articulação, sendo mais comumente encontrada nas vértebras. Em geral, é o resultado da reativação de focos antigos originados na primeira disseminação linfohematogênica. A lesão óssea resulta da implantação do bacilo na medula do osso.

Nos ossos longos, a localização preferencial é a metafisária (ricamente vascularizada) e nas vértebras, a doença se inicia na parte anterior do corpo vertebral (CHAPMAN et al, 1979).

A **tuberculose genitourinária** também se inicia a partir de reativação de focos antigos adquiridos por disseminação linfohematogênica (CHANG, 1976; SIEGLER e KONTOPOULOS, 1979). Nos rins, embora existam evidências de cicatrizes nos dois parênquimas, em geral a reativação é unilateral, iniciando-se na córtex e invadindo medula e pelvis (SIMON et al, 1977). A drenagem de bacilos pela urina permite a posterior contaminação do ureter, da bexiga e da próstata (PRATT, 1979).

A tuberculose genital feminina, que é mais comum nas trompas, pode ocorrer secundariamente à tuberculose em qualquer outro foco do organismo, embora a contaminação por contigüidade a partir do peritônio ou intestino também possa ocorrer. Em 50% dos pacientes com comprometimento do endométrio existe lesão tubária (SIEGLER e KOTOPOULOS, 1979).

O comprometimento do **cérebro e das meninges** ocorre por disseminação hematogênica, sendo que a maioria dos autores acredita que a meningite tuberculosa resulta da extensão de focos intracerebrais ou vertebrais. Ocasionalmente podem ser encontrados tubérculos nas meninges, concomitantemente com a tuberculose miliar (MEYERS, 1982).

A **pericardite tuberculosa** ocorre sempre em associação com um foco de tuberculose, em geral silencioso, em qualquer outro local do organismo. A doença mais comumente ocorre por extensão da tuberculose da árvore traqueobrônquica, linfonodos mediastinais ou hilares, esterno ou coluna.

Acredita-se que o derrame pericárdico seja consequente a uma reação de hipersensibilidade à tuberculoproteína (FOWLER, 1991).

### **3.4. ASPECTOS IMUNOLÓGICOS DA TUBERCULOSE**

---

Uma das principais manifestações da resposta do hospedeiro à infecção pelo *M. tuberculosis* é o desenvolvimento de hipersensibilidade tardia aos antígenos do bacilo, o que ocorre simultaneamente com o aparecimento da imunidade. As reações induzidas pelo bacilo no organismo infectado são complexas e envolvem uma série de fatores ligados ao microorganismo e ao hospedeiro, que finalmente resultarão em controle da infecção ou doença.

Em 1929, RICH E MCKORDOC publicaram uma série de considerações fundamentadas em pesquisas clínicas e experimentais, cujo teor sustenta o relacionamento entre *M. tuberculosis* e hospedeiro.

Primeiro, eles observaram que diferentes espécies animais exibem suscetibilidade diferente ao bacilo, sendo que algumas se infectam rapidamente, adoecem e morrem, enquanto outras dificilmente são infectadas ou não se infectam. A esse tipo de suscetibilidade diferenciada, Rich e McKordoc denominaram de resistência natural, sublinhando que, entre indivíduos de mesma espécie, a resistência natural pode variar.

Segundo, definiram a virulência dos bacilos como a capacidade que eles têm de crescer e se multiplicar em indivíduos normais de espécies suscetíveis, independentemente da resistência do hospedeiro. Diferentes cepas têm virulências diferentes.

Terceiro, descreveram observações (que já haviam sido feitas pelo próprio Koch) em animais de experimentação, mostrando que quando eles eram infectados com doses subletais de *M. tuberculosis*, tornavam-se protegidos contra infecções subseqüentes com doses de bacilo muito maiores do que inicialmente o animal teria suportado. Esta seqüência de reações foi chamada de resistência adquirida ao *M. tuberculosis*. Por último, assinalaram que a reação do hospedeiro também depende do número de bacilos inoculados.

Cerca de três semanas após a inoculação do *M. tuberculosis* e do início da infecção primária, o hospedeiro reage com produção de anticorpos circulantes (hipersensibilidade mediada por anticorpos), formação de granulomas com controle da multiplicação bacteriana e ação celular microbida (hipersensibilidade do tipo tardia, mediada por células) (FRIEDMAN e KONGSHAWN, 1975).

O papel dos anticorpos circulantes na patogênese da tuberculose ainda não está completamente compreendido e nem suficientemente estudado (DANIEL, 1986). Por outro lado, a hipersensibilidade tardia, tem sido objeto de inúmeros estudos e controvérsias. A hipersensibilidade tardia é importante mecanismo através do qual o organismo é capaz de se defender contra o *M. tuberculosis*, ou seja, o mecanismo através do qual o organismo adquire resistência à tuberculose. Este mecanismo de defesa é mediado por linfócitos T e executado por macrófagos ativados por substâncias produzidas pelos linfócitos, as linfocinas (DANNENBERG JR, 1975; KALTREIDER, 1988).

O *M. Tuberculosis* é um microorganismo complexo sob diversos aspectos. Tem sido demonstrado que vários de seus componentes são capazes de despertar imunorreatividade estimulante ou supressora.

O bacilo possui quatro proteínas antigênicas que são encontradas no citoplasma e na parede, e que induzem a hipersensibilidade tardia. Além disso, foram identificados dois polissacarídeos, dos quais o polissacarídeo I está relacionado à reação cutânea e o polissacarídeo II, à reatividade sorológica. Cepas virulentas também possuem o fator corda, glicopeptídeos e sulfatídeos. O fator corda induz a formação de granulomas e ativa a via alternativa do complemento, provocando um processo inflamatório agudo. Quando injetado intraperitonealmente provoca a morte do animal. Os sulfatídeos protegem o bacilo contra a fagocitose, antagonizando a ligação dos lisossomos com os fagossomos. Diversas outras substâncias imunologicamente ativas têm sido identificadas, demonstrando a complexidade desse bacilo (GOREN, 1982; EDWARDS e KIRPATRICK, 1986).

A resposta imune do hospedeiro é iniciada pelos macrófagos que englobam o *M. tuberculosis* e o apresentam aos linfócitos T "helper". Receptores especializados dos linfócitos T "helper" reconhecem o sistema HLA-DR dos macrófagos ocorrendo como consequência, interação entre as duas células e reconhecimento dos antígenos do bacilo englobados pelos macrófagos.

A interação entre macrófagos e linfócitos T "helper" juntamente com a secreção de interleucina 1 pelo macrófago, estimula a ativação e multiplicação da célula T "helper". A célula T "helper" ativada, por sua vez, produz interleucina 2, que é um importante fator de crescimento e de diferenciação das células T "helper", que produzirão diversas substâncias, entre as quais, fator de ativação dos macrófagos e interferon gama. Essas substâncias atuarão sobre os macrófagos ativando-os (KALTREIDER, 1988).

Os macrófagos ativados são maiores, têm um conteúdo aumentado de organelas enzimáticas, são mais microbidas e possuem capacidade aumentada de inibir o crescimento do bacilo (CHAPARAS, 1982; CRYSTAL, 1991). Os macrófagos desempenham papel especial na infecção pelo *M. tuberculosis* prevenindo a progressão da doença ou estabelecendo seus limites caso a doença venha a ocorrer (BATES, 1980; DANNENBERG JR, 1982).

Por sua vez, os linfócitos T através de seus vários subtipos especializados, modificam a reação, aumentando ou suprimindo a resposta. Células CD4 ativadas provocam a ativação de células CD8, estimulam linfócitos B na produção de anticorpos e, através de diversas linfocinas, promovem o influxo de células características da reação inflamatória. Se o agente causal for eliminado, o processo regredirá. Se persistir, forma-se o granuloma o qual poderá aumentar e sofrer a necrose caseosa (UNANUE, 1980).

DANNENBERG (1982) tem enfatizado que a resposta dos macrófagos ao *M. tuberculosis* é um mecanismo de defesa inespecífico, porém, controlado por células específicas, os linfócitos. Por sua vez, a especificidade dos linfócitos é regulada por produtos do sistema HLA do macrófago. Estes são apresentados aos linfócitos, em associação com antígenos do *M. tuberculosis*, após seu processamento. A intensidade da ativação do linfócito é totalmente dependente da atuação do macrófago. A partir da cooperação entre macrófagos e linfócitos o organismo é capaz de se defender contra o *M. tuberculosis*.

Muito se tem discutido sobre a relação entre imunidade mediada por células (resistência) e hipersensibilidade tardia (LEFFORD, 1975; SALVIN e NETA, 1975, YOUMANS, 1975; YOUMANS, 1979b).



Um dos grandes paradoxos da resposta imune do homem é a aparente falta de correlação entre reação cutânea à tuberculoproteína e proteção contra a doença. RICH, MCKORDOC (1929) e outros demonstraram que animais previamente infectados pelo *M. tuberculosis* poderiam ser dessensibilizados sem perder a resistência à infecção. Por causa disso, durante muitos anos, acreditou-se que hipersensibilidade tardia e imunidade eram fenômenos distintos. A principal característica partilhada pela hipersensibilidade tardia e pela imunidade celular é o tipo de células envolvidas em ambos os eventos: os linfócitos T.

MAKANESS (1968) reabriu esta questão, mostrando que a hipersensibilidade tardia provoca aceleração da formação do tubérculo e este é o mecanismo pelo qual se produz a imunidade celular. Especificamente no local onde estão os bacilos, acumulam-se linfócitos que ativarão os macrófagos. A partir do momento em que os macrófagos são ativados, os mesmos se tornam microbicidas e capazes de impedir o crescimento de qualquer outro microorganismo, independentemente daquele que o estimulou. Contudo, uma vez curada a infecção inicial, as células de memória (linfócitos) serão específicas, isto é, só responderão ao *M. tuberculosis*. Na maioria dos indivíduos infectados a reação cutânea à tuberculina se torna positiva, na mesma época em que a imunidade celular desenvolvida é suficiente para conter o crescimento e disseminação bacteriana.

Na tuberculose, tanto resistência adquirida como hipersensibilidade tardia envolvem linfócitos e macrófagos. Os macrófagos estimulados pelas células T, controlam a infecção. Desde que o bacilo da tuberculose contém diferentes substâncias antigênicas, diferentes clones de células T serão ativados para reconhecer estes antígenos.

Por isso é possível dessensibilizar um animal utilizando-se tuberculina, sem que o animal perca a resistência, uma vez que os linfócitos sensibilizados a outros antígenos do bacilo não serão comprometidos. Assim é possível que um indivíduo, altamente imunizado contra o *M. tuberculosis*, tenha pouca ou nenhuma reação à tuberculina. Por outro lado, é possível que um indivíduo altamente sensível à tuberculina possua pouca ou nenhuma resistência a tuberculose, desde que os outros antígenos do bacilo tenham sido destruídos ou eliminados, na preparação utilizada para a sensibilização.

Em suma, a hipersensibilidade tardia (mediada por linfócitos T) é o mecanismo pelo qual o indivíduo adquire resistência (imunidade celular) à tuberculose. Até o momento, nenhum outro mecanismo explica satisfatoriamente a resistência, na tuberculose (DANNENBERG JR e TOMASHEFSKI JR, 1988).

#### **3.4.1. Fatores que Controlam a Resistência na Tuberculose**

Os mecanismos pelos quais o curso da tuberculose é alterado, passando de infecção para doença ativa, não estão completamente esclarecidos, mas existem fatores de risco definidos que aumentam a probabilidade disto ocorrer. Ao longo da vida, diversos fatores podem modificar a resistência à tuberculose, ensejando a reativação de focos antigos, ou menos freqüentemente, a reinfecção exógena.

Dentre eles, o nível socioeconômico, as condições de vida, os aglomerados populacionais, os extramorfismos e a má nutrição, são os fatores mais importantes (LEFF e GEPPERT, 1979a; COMSTOCK, 1982; ROSSMANN, 1992).

Além disso, um grande número de doenças e de outras condições médicas, tais como a SIDA, diabetes, neoplasias malignas, uso prolongado de altas doses de corticosteróides etc, tem sido relacionadas com a tuberculose (LEFF e GEPPERT, 1979a; BLOCH et al, 1989).

A relação inversa entre nível socioeconômico e tuberculose tem sido bem demonstrada (RIEDER,1990; BRUDNEY e DOBKIN, 1991). Em pessoas com menos do que 35 anos de idade, que vivem em grandes cidades e pertencem à classe socioeconômica menos favorecida, a mortalidade por tuberculose é três vezes maior do que em indivíduos da mesma idade que pertencem a classes mais altas, independentemente do sexo. Nos homens com mais do que 35 anos, pertencentes à classe social baixa, a mortalidade por tuberculose é seis vezes maior (STEAD,1988).

Em prisioneiros, em andarilhos e em asilados, a incidência da tuberculose pode ser até 10 vezes maior do que em outros indivíduos (BRUDNEY e DOBKIN, 1991).

A infecção com o vírus da imunodeficiência adquirida é atualmente o principal fator de risco para a tuberculose, sendo o responsável pela mais importante deterioração epidemiológica da doença nos últimos 100 anos (STYBLO e ENARSON,1991).

Essa infecção determina um profundo efeito sobre a imunidade celular, aumentando o risco das doenças que normalmente são controladas por esse tipo de resposta do hospedeiro. A sequência imune "macrófago apresentando o antígeno ao linfócito T, linfócito T ativando macrófagos os quais se tornam bactericidas", está extremamente comprometida em pacientes portadores de SIDA (PITTCHENICK et al, 1988).

A SIDA pode aumentar a incidência da tuberculose por 3 mecanismos: 1º) favorecendo a reativação de focos antigos, quiescentes, 2º) facilitando a progressão da infecção primária recente em tuberculose primária e, 3º) permitindo superinfecção exógena. Estes dois últimos mecanismos têm real importância em países de terceiro mundo, sendo infreqüentes em países desenvolvidos (STYBLO e ENARSON, 1991).

Além disso, na SIDA, os granulomas tendem a ser pobremente formados, com inexistência de necrose e cavitação (PITTCHEK et al, 1988). Todas as formas de tuberculose podem ser encontradas em pacientes portadores de SIDA, e em geral a doença é mais extensa, comprometendo simultaneamente diversos órgãos (CHAISSON e SLUTKING, 1989; MARTIN et al 1990; MILES BRAUN et al, 1990; HILL et al, 1991; SHAFER et al, 1991).

Em pacientes com SIDA e tuberculose, 40 a 72% dos casos são de tuberculose extrapulmonar. Adicionalmente, tuberculose extrapulmonar com teste cutâneo negativo, freqüentemente é uma das primeiras manifestações clínicas em portadores do vírus da imunodeficiência (HANDWERGER et al, 1987; THEUER, 1989). Essas observações foram confirmadas por BETHLEM et al (1990) em uma série brasileira de 339 casos de tuberculose associada à SIDA. Neste estudo, 37.8% dos pacientes tiveram tuberculose exclusivamente pulmonar, 22.4% exclusivamente extrapulmonar e o restante, a associação das duas formas da doença, o que resulta em incidência de 62.2% de formas extrapulmonares.

Os diabéticos constituem outro grupo de pessoas particularmente suscetíveis ao desenvolvimento da tuberculose. Não apenas a tuberculose é uma doença mais freqüente nos pacientes diabéticos, mas também a intolerância à glicose é mais comum entre pacientes tuberculosos (ZACK et al, 1973).

Existe uma forte associação entre tuberculose e alcoolismo (BROWN e EAGAN, 1933; ADAMS e JORDAN, 1984). Um estudo realizado entre presidiários mostrou frequência 16 vezes maior de sinais radiográficos consistentes com tuberculose ativa ou sequelas entre os alcoólatras, do que em seus pares. A incidência do teste positivo de alergia cutânea à tuberculina foi de 80% nos alcoólatras e de 33% nos não alcoólatras (OLIN e GRZYBOWSKI, 1966). Alcoólatras em geral, possuem uma série de motivos que podem aumentar a incidência da tuberculose e entre eles estão os efeitos do álcool sobre a imunidade celular, hábitos higiênicos precários e dietas inadequadas (ADAMS e JORDAN, 1984). A tuberculose peritoneal, entre as formas extrapulmonares, parece ter uma incidência aumentada em alcoólatras (BURACK e HOLLISTER, 1960).

Acredita-se também, que o estado nutricional seja um fator importante, capaz de aumentar a suscetibilidade à tuberculose (EDITORIAL, 1979). Outros fatores reconhecidos como relacionados à maior incidência de tuberculose são: o uso de corticoesteróides, gastrectomia, doença renal crônica, neoplasias hematológicas, gestação e puerpério etc (EDWARDS, 1972; PRADHAM et al, 1974; GARRIOCH, 1975; LUNDIN et al, 1979; SAHN e LAKSHMINARAYAN, 1976, STEIGER et al, 1976, ANDREWS et al, 1980, MENZIES e VISSANDJEE; 1992, SELWIN et al 1992).

A tuberculose na mulher gestante ou puérpera também é motivo de interesse e controvérsia há anos (FORSSNER et al, 1925; HILL, 1928). HAMADEH e GLASSROTH (1992) após extensa revisão bibliográfica concluem que "o impacto da gestação sobre a tuberculose parece ser mínimo, exceto por obscurecer seu diagnóstico e por um possível aumento de risco para o desenvolvimento da tuberculose no período pós-parto".

### 3.4.2. Significado da Reação Cutânea a Tuberculina

A principal utilidade da reação cutânea à tuberculina é identificar quais as pessoas que foram infectadas pelo bacilo da tuberculose (COMSTOCK, 1975). O teste de reação cutânea à tuberculina (TT) não é um teste totalmente específico e sensível (SNIDER JR, 1982). Baseia-se no fato de que a infecção pelo *M. tuberculosis* produz sensibilidade a certos componentes bacilares antigênicos, que estão contidos em extratos de cultura (denominados de "tuberculinas") obtidos à partir de culturas do *M. tuberculosis* e/ou do *M. bovis*, e que podem ser ou não esterilizados pelo calor (MAGNUSSON, 1986).

Logo após o contato com o bacilo, o hospedeiro desenvolve hipersensibilidade à tuberculina, mediada por linfócitos. Pessoas com infecção tuberculosa, em geral, apresentam reação cutânea de 10 ou mais milímetros de endurecimento (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 1971). Contudo, essa reatividade pode diminuir com o passar do tempo.

Estudos *in vitro* parecem correlacionar esta diminuição, em parte, com a perda temporária da capacidade blastogênica dos linfócitos (HAVLIR et al, 1991). A atenuação na resposta cutânea, com o passar do tempo pode ser causa de TT falso-negativo.

Ferebee e Morent (FEREBEE e MOUNT, 1963; FEREBEE et al, 1963) demonstraram que a diminuição na hipersensibilidade tardia à tuberculina pode ser despertada por um estímulo menor (fenômeno *Booster*). Após este estímulo, que pode ser simplesmente a repetição do teste cutâneo, ocorrerá resposta em um período mínimo de uma semana, persistindo até 1 ano após o estímulo.

O processo de diminuição da resposta à tuberculina parece ser total em pessoas idosas, e possivelmente se deve a uma falência na resposta imunológica, que pode ser restaurada pela administração repetida de tuberculina (DORKEN e GRZYBOWSKI, 1987; VAN DE BRAUDE e DEMEDTS, 1992).

STEAD e TO (1987) chamam atenção para que nem toda reação positiva em pessoas idosas, num segundo teste, é fenomeno *Booster*, devendo ser encarada como verdadeira conversão, que, se não for tratada, resultará em doença tuberculosa em cerca de 7.6% das mulheres e 12.7% dos homens. Contudo, considera-se que o TT, isoladamente, é incapaz de demonstrar os verdadeiros conversores (MARCH-AYEULA, 1990).

Além da idade, provocando diminuição da resposta cutânea à tuberculina outras condições tais como sarcoidose, sarampo, uso de corticoesteróides, linfomas, podem resultar em testes cutâneos negativos, mesmo em presença de tuberculose ativa (SCADDING, 1971).

Por outro lado, desde longa data se sabe que cerca de 5 a 10% dos pacientes portadores de tuberculose ativa são tuberculino-negativos (KENT e SCHWARTZ, 1967; HOWARD et al, 1970; HOLDEN et al, 1971; HARRISON et al, 1972). No entanto, a experiência clínica sugere que isso não implica em perda da imunidade. Na tuberculose pleural por exemplo, tem sido observado que pacientes com PPD negativo, possuem um grande número de linfócitos e macrófagos seqüestrados no espaço pleural (ROSSI et al, 1987).

Além disso, diversos estudos tem sido realizados na tentativa de explicar as reais implicações da negatividade da resposta cutânea à tuberculina, em portadores de tuberculose em atividade.

Estas pesquisas, no caso da tuberculose pleural, incluem estudos da atividade e do número de linfócitos no líquido pleural, no lavado broncoalveolar e no sangue, com o objetivo de determinar se existe ou não compartimentalização de linfócitos T no espaço pleural (ROHEBACH e WILLIAMS, 1986). Alguns destes trabalhos, mostram que esta compartimentalização não ocorre, e que possivelmente, há atividade aumentada de células T supressoras no sangue (ELLNER, 1978; FUJIIWARA e TSUYUGUCHI, 1986; ROHEBACH e WILLIAMS, 1986).

Outros autores, no entanto, consideram que realmente existe compartimentalização de linfócitos tuberculino-reagentes para dentro do espaço pleural e que a cooperação entre linfócitos T e macrófagos, naquele local, é fundamental para a defesa do hospedeiro (KURASAWA e SHIMOKATA, 1991).

HOLDEN et als (1971) realizaram TT em 150 pacientes portadores de tuberculose pulmonar ativa, tendo encontrado resposta negativa em 34 a 49% dos pacientes, de acordo com o tipo de tuberculina empregada. SCHACHTER (1972) estudando 167 pacientes com tuberculose encontrou em 16 (10.7%) deles, TT negativo. Schachter observou que seis deles eram realmente TT negativos. Nos outros dez pacientes, descobriu-se que doença foi causada por outras micobactérias.

Estudo recente sobre a imunidade mediada por células em pacientes portadores de tuberculose pulmonar, mostrou que a resposta blastogênica dos linfócitos de pacientes PPD negativos era menor do que a dos pacientes PPD normais. Nenhum dos pacientes não reatores, no entanto, teve doença progressiva ou de pior evolução (MC'MURRAY e ECHEVERRI, 1978).



Contudo, na tuberculose miliar, a anergia cutânea pode ter implicações prognósticas (COLLINS, 1982). Esses achados confirmam observações anteriores de que, a hipersensibilidade periférica à tuberculina é um índice notoriamente inadequado para aferir a ativação da imunidade celular nos órgãos infectados.

Adicionalmente, deve-se considerar o efeito da vacinação pelo BCG sobre o resultado do TT. Nestes casos, a idade em que a vacinação pelo BCG foi realizada parece influenciar significativamente a resposta ao TT (MENZIES e VISSANDJEE, 1992).

Além desses aspectos e de problemas com a qualidade da tuberculina, tem sido reconhecido que diversos outros fatores podem resultar em TT falso-positivo ou falso-negativo, dos quais erros em alguma das etapas da execução do teste, não devem ser esquecidos (COSTOCK, 1975; SNIDER JR, 1992).

Em suma, pacientes com tuberculose podem exibir um espectro clínico e imunológico que varia desde formas altamente reativas do ponto de vista imunológico, até formas totalmente não responsivas de tuberculose generalizada ou miliar. Entre estes dois extremos situam-se indivíduos com graus variados de resposta (COLLINS, 1982).

---

### **3.5. ASPECTOS LABORATORIAIS**

---

Desde há longa data, diversos estudos têm sido realizados, movidos pela possibilidade da existência de uma relação especial entre anormalidades laboratoriais, em particular, hematológicas e tuberculose (MORRIS e TAN, 1927; MEDLAR e KASTLING, 1927).

---

Contudo, a tuberculose, e em especial a extrapulmonar, caracteriza-se por acentuada pobreza de alterações laboratoriais, as quais, habitualmente, são de pouca utilidade diagnóstica (WEIR e THORTON, 1985)

De maneira geral, as alterações mais comuns são aquelas encontradas na velocidade de hemossedimentação, na dosagem de Na plasmático e de mucoproteínas ou no hemograma. Outros exames, como estudo bioquímico e citológico de líquidos e secreções, ainda que de utilidade reconhecida, não podem ser realizados em todos os pacientes, e portanto, não servem como parâmetro de comparação.

As alterações hematológicas podem variar desde anemia até achados como pancitopenia, leucocitose, neutropenia, trombocitopenia, linfopenia e reação leucemóide (TOWNEY e LEAVELL, 1965; GLASSER et al, 1970; CAMERON, 1974). WEIR e THORTON (1985) encontrou anemia em 52,8% de seus casos, enquanto na série de pacientes não aidéticos de SHAFER et al (1991), apenas 16% deles estavam anêmicos.

### **3. 6.DIAGNÓSTICO**

---

A demonstração do bacilo da tuberculose é essencial para estabelecer o diagnóstico definitivo, porém isto nem sempre possível (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 1981).

Juntamente com a descoberta do *M. tuberculosis*, Robert Koch estabeleceu que a tuberculose era uma doença infecciosa, causada por bactéria, cuja presença deveria ser demonstrada por cultura e por reprodução da doença em outros animais (KOCH, 1882).

Na prática diária, reconhece-se que disponibilidades técnicas laboratoriais influenciam a acurácia diagnóstica, a qual, muitas vezes, passa a ser fruto da convergência de dados clínicos, laboratoriais e radiográficos (GLASSER et al, 1975; BATES, 1979). Como muito bem observou BOBROWITZ (1982), nem sempre se pode esperar por confirmação diagnóstica, pois há risco de se chegar a ela apenas com a necrópsia.

Se somarmos o número de pacientes que morrem sem diagnóstico de tuberculose e não são submetidos à necrópsia, ao número de pacientes nos quais o diagnóstico é tardio, resultando em óbito, e também ao número de casos apenas descobertos à necrópsia, torna-se óbvia a magnitude do problema. VASQUEZ (1985) chama atenção para o fato de que o juízo clínico, nestas oportunidades, é tão difícil quanto há trinta anos atrás.

WEG (1988), sugere uma abordagem sistemática destes pacientes para otimizar o diagnóstico. Considerando o polimorfismo das manifestações clínicas, a prevalência aumentada em pacientes com condições predisponentes e a propensão da tuberculose extrapulmonar em necessitar de métodos diagnósticos complexos, Weg propõe que pacientes com risco conhecido de desenvolver a doença, passem inicialmente por TT, exames radiográficos e finalmente, de acordo com o juízo clínico, sejam submetidos a exames microbiológicos.

PALMER e al (1981) sugerem, que devido à possibilidade de resultados falso-positivos ou falso-negativos, sinais e sintomas clínicos sejam utilizados como método inicial de triagem. Contudo, estas recomendações e os resultados obtidos por estes autores, contrariam toda a literatura anteriormente citada, onde tem sido insistentemente assinalado o baixo percentual dos chamados sintomas clássicos da tuberculose.

Palmer e cols, no entanto, acreditam que o número de resultados falso-positivos diminui quando os exames são indicados em pacientes com quadros clínicos definidos.

Apesar de o isolamento do *M. tuberculosis*, por cultura, ser o método mais específico para o diagnóstico da tuberculose, o período de tempo, prolongado, necessário para o crescimento do bacilo é um dos principais determinantes para a utilização mais freqüente da bacterioscopia, a despeito da possibilidade de resultados falso-positivos (BLAIR et al, 1976).

Técnicas mais recentes são capazes de reduzir consideravelmente o tempo de espera das culturas, mas não estão disponíveis rotineiramente (STRUMPF et al, 1976; ODAM et al, 1979; WASHINGTON II, 1988).

Além disso, técnicas sofisticadas de identificação rápida e segura do *M. tuberculosis* são de uso limitado por causa dos custos (GOOD e MASTRO, 1989).

Por outro lado, apesar de menos dispendiosos, os exames de bacterioscopia para bacilo álcool ácido resistentes são criticados, por não distinguirem os diversos tipos de bacilos entre si. Finalmente, além das condições técnicas para a execução do exame, a positividade dos testes microbiológicos dependerá da prevalência local da tuberculose, processamento adequado das amostras e do tipo de material encaminhado para exame.

Devido ao fato de que, na tuberculose extrapulmonar, um grande número de órgãos ou de estruturas pode estar envolvidos, haverá também grande variedade de materiais, que podem ser encaminhados para cultura. Estes incluem líquidos e secreções normais do organismo, fragmentos de tecidos, escarro, líquidos intracavitários etc.

Além disso, métodos especiais, como indução do escarro, lavado brônquico ou broncoalveolar, punção transtraqueal etc, utilizados em conjunto ou isoladamente, podem aumentar a chance de positividade de isolamento do *M. tuberculosis* (JONES, 1966; STRUMPF et al 1976; SARKAR et al, 1982; NEFF, 1985).

Mais recentemente, no entanto, um estudo conduzido por KLOTZ e PENN (1987) demonstrou, que contrariamente ao que se acreditava até então, a bacterioscopia da urina e do lavado gástrico, constituem excelentes indicadores da presença de *M. tuberculosis*. Estes dois autores referem resultados falso-positivos em menos do que 1% dos resultados.

Devido ao fato de que nem todos os pacientes terão confirmação da tuberculose por meio de cultura, os resultados das biópsias são de particular importância. Contudo, deve-se observar que a valorização da presença de granulomas com necrose caseosa, na ausência da identificação do *M. tuberculosis* também pode levar a diagnósticos errôneos.

#### **4. CASUÍSTICA E MÉTODOS**

---

**4.****CASUÍSTICA E MÉTODOS**

---

Este é um estudo transversal, descritivo, onde foram revisados os prontuários de todos os pacientes com idade igual ou superior a 14 anos, internados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR), no período de janeiro de 1976 a dezembro de 1990, com diagnóstico comprovado de tuberculose extrapulmonar, por um ou mais dos critérios:

- a. cultura positiva para o *M. tuberculosis*,
- b. baciloscopia positiva para bacilo álcool ácido resistente (BAAR) em secreções, líquidos ou tecidos,
- c. biópsia ou necrópsia demonstrando granuloma com necrose caseosa.

O HC-UFPR é um hospital geral quaternário, à época com 560 leitos, que atende não apenas à população carente da grande Curitiba, mas também a pacientes provenientes do interior do Estado e de Estados vizinhos. No período de janeiro de 1976 a dezembro de 1990 foram internados 293 pacientes que tiveram diagnóstico confirmado de tuberculose extrapulmonar.

**4.1 SELEÇÃO DOS CASOS**

---

Para a obtenção dos casos, foram levantados todos os prontuários arquivados no Serviço de Arquivo Médico do HC-UFPR com CID (Código Internacional de Doenças) de tuberculose em localizações extrapulmonares.

---

Além disso, foram levantados todos os resultados de baciloscopia positiva para BAAR e/ou cultura positiva para o *M. tuberculosis*, registrados no Laboratório de Microbiologia.

Também foram revisados os resultados de biópsia ou de necrópsia, arquivados no Serviço de Patologia, demonstrando BAAR em tecido ou granuloma com necrose caseosa, no período estipulado.

#### 4.1.1. Definição dos casos

a. ***Tuberculose extrapulmonar:*** todos os casos de tuberculose localizadas em estruturas ou órgãos que não os pulmões.

b. ***Tuberculose extrapulmonar associada à tuberculose pulmonar ativa:*** aqueles casos em que o comprometimento pulmonar foi descoberto em exames radiográficos de rotina ou quando as manifestações clínicas de tal comprometimento foram de magnitude inferior às manifestações clínicas do comprometimento extrapulmonar.

c. ***Diagnóstico de comprometimento de órgãos ou estruturas extrapulmonares:*** em todos os casos, foi feito através de biópsia ou cultura de material obtido do referido órgão.

#### 4.1.2. Exclusão de casos

Foram excluídos os casos de teste terapêutico e os casos de tuberculose miliar sem localização extrapulmonar documentada. Também foram excluídos casos em que o quadro clínico de tuberculose pulmonar fosse predominante e a tuberculose, comprometendo outras estruturas, houvesse sido um achado ocasional.



#### **4.1.3. Número de localizações**

Para o diagnóstico dos número de órgãos comprometidos foram utilizados os seguintes parâmetros: manifestações clínicas associadas à achados nas radiografias de tórax, biópsias e/ou culturas de líquidos, de tecidos ou de secreções, e em alguns casos, necrópsia.

Nenhum paciente foi submetido, sistematicamente, à pesquisa de envolvimento inaparente de órgãos, por meio de biópsias sistemáticas (hepática, por exemplo), tomografias computadorizadas de tórax ou de abdome (BOWRY, et als, 1971; KORN et als, 1959; HULNICK et als, 1983; HULNICK et als, 1985). Ou seja, na maioria dos casos, o número de órgãos comprometidos pela tuberculose foi diagnosticado a partir das localizações aparentes da doença.

#### **4.2. REVISÃO DOS CASOS**

---

Todos os registros médicos foram analisados, incluindo informações demográficas padrões, quadro clínico, exames laboratoriais e métodos diagnósticos. Também foram revisados os exames radiográficos e o resultados de biópsia e necrópsia.

#### **4.3. CLASSIFICAÇÃO DOS PACIENTES EM GRUPOS**

---

Os 293 pacientes selecionados foram estudados a partir de três ângulos diferentes, resultantes da análise de todos os casos conjuntamente ou da redistribuição destes pacientes de acordo com duas classificações:

a. estudo global dos 293 pacientes;

- b. estudo dos pacientes subdivididos de acordo com a forma da tuberculose (Classificação I);
- c. estudo dos pacientes subdivididos de acordo com a localização dos órgãos ou estruturas comprometidas pela tuberculose (Classificação II).

#### **4.3.1. Estudo dos pacientes de acordo com a forma da tuberculose - Classificação I.**

Esta classificação agrupa os pacientes de acordo com a localização principal da tuberculose em: tuberculose pleural, tuberculose abdominal, tuberculose ganglionar, tuberculose miliar, tuberculose osteoarticular, tuberculose genitourinária e outras localizações (ENARSON et al, 1980; WEIR e THORTON, 1985; RIEDER et al, 1989).

Os pacientes nos quais se detectou mais do que uma localização da tuberculose, foram classificados de acordo com a localização que determinou a sintomatologia principal da doença, de tal sorte que cada paciente foi classificado dentro de uma única localização. Por exemplo, pacientes com tuberculose localizada na pleura e nos linfonodos, foram catalogados como portadores de tuberculose pleural, se a sintomatologia principal foi de dor torácica etc.

Diferentemente de alguns autores, consideramos a tuberculose pleural como uma das formas de tuberculose extrapulmonar. Estes autores classificam a tuberculose pleural como forma de tuberculose respiratória não pulmonar, juntamente com outras localizações respiratórias (RIEDER et al, 1989).

Os 122 casos de tuberculose pleural foram estudados separadamente de um caso de tuberculose de laringe. Este último foi alocado no grupo de pacientes com outras localizações da tuberculose extrapulmonar.

#### **4.3.2. Estudo dos pacientes de acordo com a localização dos órgãos comprometidos pela tuberculose - Classificação II**

Nesta classificação, os pacientes foram agrupados de acordo com a localização dos órgãos ou estruturas comprometidas pela tuberculose e também de acordo com a presença ou não de tuberculose pulmonar concomitante. Assim, os 293 pacientes foram separados em três grupos:

- a. Tuberculose extratorácica: tuberculose exclusivamente extratorácica.
- b. Tuberculose intratorácica: tuberculose exclusivamente intratorácica não pulmonar ou intra + extratorácica sem comprometimento pulmonar.
- c. Tuberculose extrapulmonar associada à tuberculose pulmonar ativa: tuberculose intratorácica e/ou extratorácica com comprometimento pulmonar simultâneo.

#### **4.4 PARÂMETROS ESTUDADOS**

---

Os principais parâmetros estudados foram: idade, sexo, cor, procedência, profissão, antecedentes epidemiológicos para tuberculose, duração da doença, sintomas principais e alterações do exame físico, condições predisponentes associadas, mortalidade. Além disso foram incluídos outros parâmetros como hemograma, velocidade de hemossedimentação (VHS), mucoproteínas, reação cutânea à tuberculina, e métodos diagnósticos.

Estes parâmetros foram estudados em todos os pacientes e sua frequência foi comparada entre os diversos grupos resultantes das Classificações I e II. Não foram catalogadas as alterações encontradas em estudos radiográficos contrastados, computadorizados ou referentes ao comprometimento de outros órgãos ou estruturas que não os pulmões.

Também não foram incluídos os resultados de exames bioquímicos e citológicos de líquidos (pericárdico, pleural, peritoneal, articular, líquido) ou de secreções (osteoarticular, urina). Da mesma forma não foram relacionados os resultados de exames ultrassonográficos ou ecocardiográficos.

#### **4.5. DEFINIÇÕES ADOTADAS**

---

As definições laboratoriais adotadas foram as seguintes (MAARTENS et al, 1990):

Anemia :	Hb < 13 g/dl em homens e < 11g/dl em mulheres
Leucopenia:	leucócitos < $4 \times 10^9 / L$
Leucocitose:	leucócitos > $11 \times 10^9 / L$
Neutrofilia :	neutrófilos > $7 \times 10^9 / L$
Neutropenia :	neutrófilos < $2 \times 10^9 / L$
Linfopenia :	linfócitos < $1.5 \times 10^9 / L$
Monocitose:	monócitos < $0.8 \times 10^9 / L$
Trombocitopenia:	plaquetas < $150 \times 10^9 / L$
Trombocitose :	plaquetas > $400 \times 10^9 / L$

#### 4.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

---

Foram utilizadas medidas simples de frequência. A comparação dos diferentes grupos foi feita através de teste do *qui quadrado* com nível de significância adotado  $p < 0.05$ , e *razão de chances* com intervalo de confiança de 95%.

Para isto, contou-se com o auxílio do programas EPI INFO versão 5.0 e Statgraphics 2.6. Os gráficos foram confeccionados através dos programas Harvard Graphics for Windows e Word for Windows 2.0.

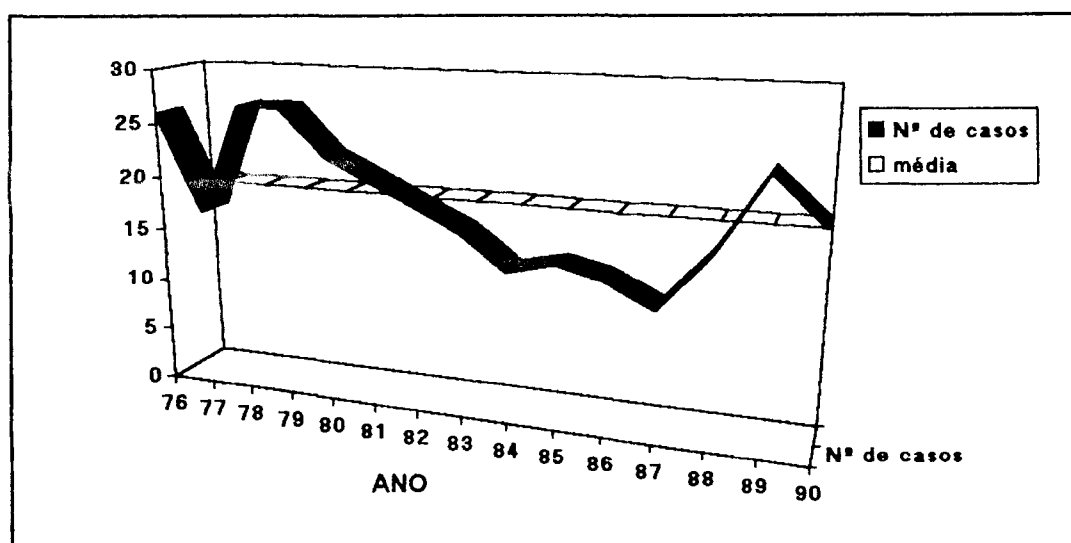
## **5.RESULTADOS**

---

## 5.

**RESULTADOS****5.1. CARACTERIZAÇÃO DA CASUÍSTICA**

No período de janeiro de 1976 a dezembro de 1990 foram internados no Hospital de Clínicas da UFPR, 293 pacientes adultos com tuberculose, comprovada, em localização extrapulmonar. O número de casos de tuberculose extrapulmonar relatados anualmente no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná está disposto no Gráfico 3, onde pode ser observado um decréscimo até 1988, quando ocorreu novamente um aumento do número desses casos.



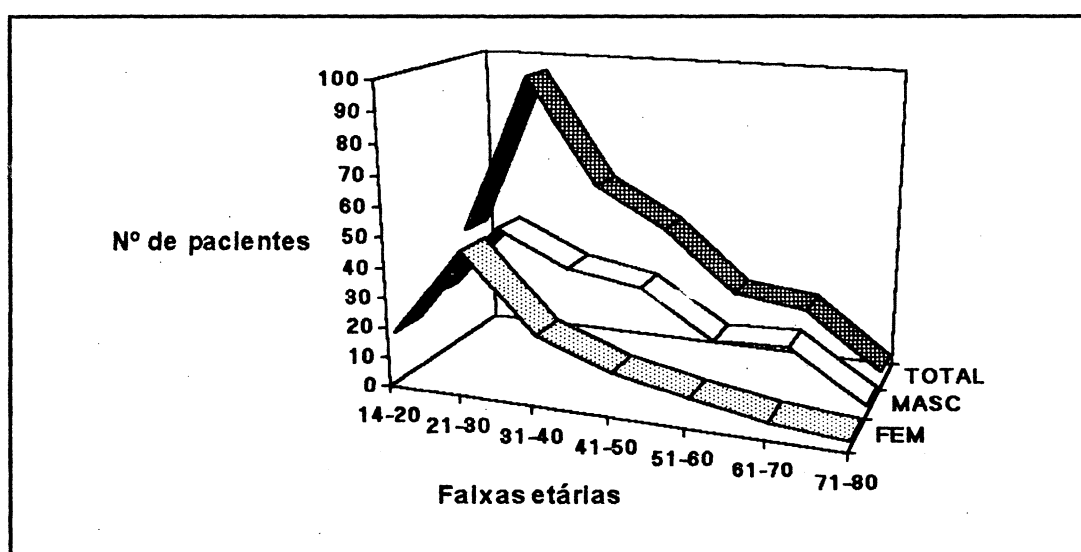
**Gráfico 3: N° de casos de tuberculose extrapulmonar diagnosticados anualmente no HC- UFPR 1976-1990**

### 5.1.1. Procedência e Profissão

A grande maioria dos pacientes (95,6%), era procedente do Estado do Paraná, sendo constituída, em 76,5% das vezes, por agricultores, serventes, operários e empregadas domésticas. Vinte pacientes (6,8%) eram andarilhos sem moradia. Os demais (16,7%) eram estudantes ou aposentados.

### 5.1.2. Idade, sexo e cor

Dos 293 pacientes, cento e oitenta (61,4%) eram homens e cento e treze (38,6%), mulheres. Duzentos e quatro pacientes eram de cor branca (95,6%) e vinte e nove (9,4%) de cor preta. A idade variou entre 14 e 77 anos, com média de  $35,9 \pm 15,4$  anos. Entre as mulheres predominou a faixa etária inferior aos 40 anos (76,1%), enquanto que o percentual de homens incluídos nesta mesma faixa foi menor (59,5%). A distribuição dos pacientes por faixa etária e sexo está demonstrada no gráfico 4.

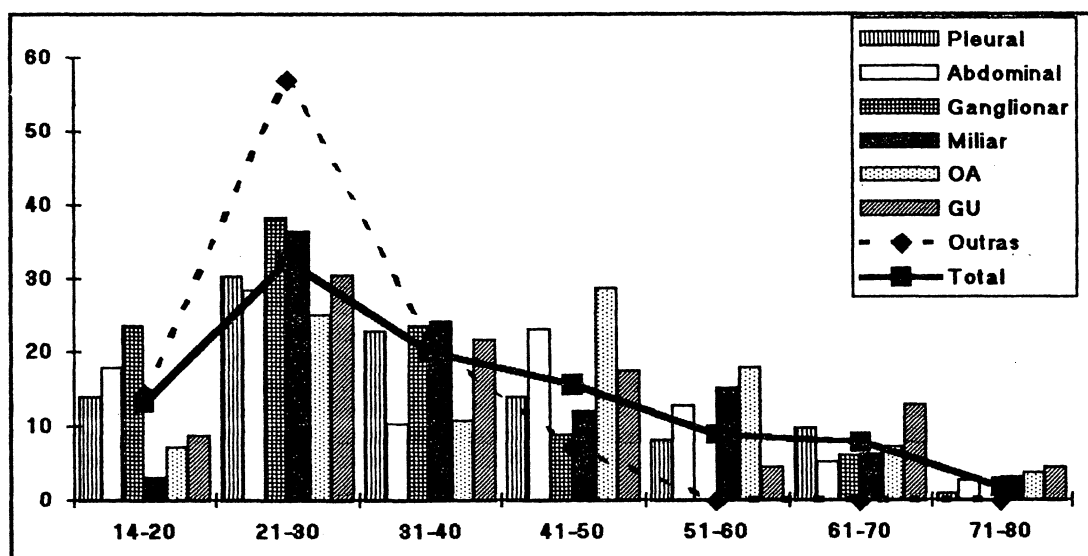


**Gráfico 4: Distribuição dos pacientes de acordo com idade e sexo**



Na tuberculose genitourinária, diversamente das demais localizações, predominou o sexo feminino (60,9%  $p < 0.05$ ). Na tuberculose abdominal houve comprometimento semelhante de ambos sexos. Em todas as localizações houve predomínio absoluto da cor branca (90.1%). Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes na distribuição, por idade e sexo, dos pacientes com tuberculose pleural, e miliar quando comparados à distribuição dos demais pacientes.

Na tuberculose ganglionar, a idade média foi significativamente menor do que nas demais localizações ( $29,6 \pm 12,7$  anos -  $p < 0.01$ ), enquanto que na osteoarticular, foi significativamente mais elevada ( $41.8 \pm 15,4$  anos,  $p < 0.01$ ). No grupo de pacientes com outras localizações da tuberculose extrapulmonar a idade média também foi significativamente menor do que nas demais formas ( $27,7 \pm 7,7$  anos,  $p < 0.01$ ).



**Gráfico 5: Distribuição dos pacientes, por faixa etária, nas diversas localizações**

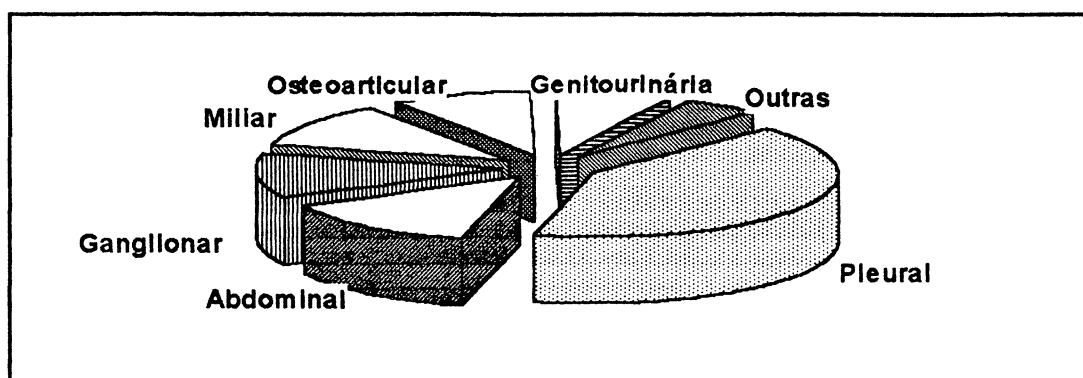
Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes, com relação à idade, sexo e cor dos pacientes, de acordo com a localização (intratorácica ou extratorácica), dos órgãos comprometidos.

#### **5.1.3. Antecedentes relacionados à tuberculose**

Cinquenta e oito pacientes (19.8%), confirmaram convívio recente com pessoas portadoras de tuberculose pulmonar. Três pacientes receberam diagnóstico de tuberculose no passado. Em outros 16 casos foram identificados, ao estudo radiológico do tórax, sinais compatíveis com seqüela de tuberculose, sendo que o percentual deste achado, nas diversas localizações, foi em torno de 5%.

#### **5.1.4. Distribuição dos pacientes de acordo com a forma da tuberculose (Classificação I)**

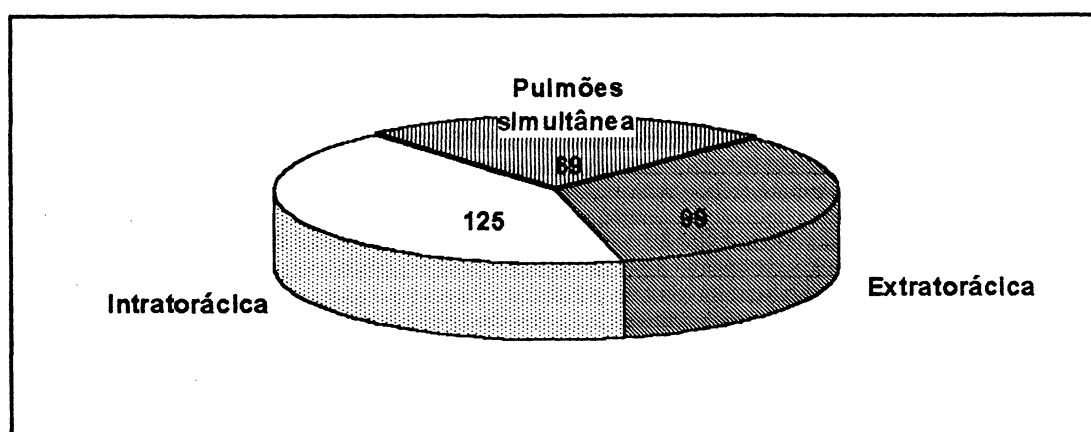
A distribuição dos pacientes de acordo com a localização principal ou forma da doença, resultou em cinco grupos de pacientes. A localização mais freqüente foi a pleural, ocorrendo em 122 pacientes (41.1%). Seguiram-se as localizações abdominal (39 casos - 13.3%) e ganglionar (34 casos - 11.6%). Trinta e três pacientes (11.3%) tiveram tuberculose miliar. Em 28 (9.6%) dos pacientes a tuberculose foi osteoarticular e em 23 (7.8%), genitourinária. O grupo de pacientes com outras localizações, incluiu cinco casos de tuberculose pericárdica, cinco casos de meningite tuberculosa e um caso de cada uma das seguintes localizações: laríngea, amígdaliana, palatal e cutânea. No gráfico 6 podemos observar a distribuição dos pacientes de acordo com a localização principal ou forma da tuberculose.



**Gráfico 6: Distribuição dos pacientes de acordo com a Classificação I (forma da tuberculose)**

#### 5.1.5. Distribuição dos pacientes de acordo com a localização dos órgãos comprometidos pela tuberculose (Classificação II).

O gráfico 7 demonstra a distribuição dos pacientes de acordo com a localização dos órgãos ou estruturas comprometidas pela tuberculose.



**Gráfico 7: Distribuição dos pacientes de acordo com a Classificação II (localização dos órgãos comprometidos)**

As localizações intratorácicas foram as mais freqüentes (125 casos - 42.7%). Tuberculose exclusivamente extratorácica ocorreu em 99 pacientes (33.8%) e associação com tuberculose pulmonar ativa, em 69 (23.5%) casos.

#### 5.1.6. Relação entre forma da tuberculose e localização dos órgãos comprometidos ( Classificação I x Classificação II).

A relação entre órgão principal comprometido e sua localização dentro ou fora do tórax, bem como a presença ou não de tuberculose pulmonar simultânea está exposta na Tabela I. Observa-se que a maior parte dos pacientes com tuberculose intratorácica (87.2%) foi constituída por portadores de tuberculose pleural. No grupo de pacientes com tuberculose extratorácica, 70.7% tuberculose ganglionar, genitourinária ou osteoarticular.

**Tabela I: Relação entre forma da tuberculose e localização dos órgãos comprometidos**

	EXTRATOR.	INTRATOR.	E e/ou I+Pulm.	TOTAL
PLEURAL	---	109	13 #	122
ABDOMINAL	21	3	15	39
GANGLIONAR	25 #	3	6	34
MILIAR	2	3	28 # *	33
OSTEOARTICULAR	23 # **	2	3	28
GENITOURINÁRIA	22 # ***	---	1	23
OUTRAS	6	5	3	14
TOTAL	99	125	69	293

\* RC = 30    \*\* RC = 11    \*\*\* RC = 55    # P < 0.001 EXTRATOR. = extratorácica, INTRATOR.= intratorácica, I e/ou E + Pum. = intratorácica e/ou extratorácica com associada à tuberculose pulmonar ativa.

A relação entre localizações genitourinária e osteoarticular da tuberculose com a localização exclusivamente extratorácica foi significativamente maior do que com os demais grupos, resultando em razão de chance (RC) de 55 para a tuberculose genitourinária e 11 para a tuberculose osteoarticular ( $p < 0.001$ ). Pacientes com tuberculose intratorácica e/ou extratorácica associada à tuberculose pulmonar ativa, mais frequentemente tiveram tuberculose miliar ou tuberculose abdominal.

## 5.2. COMPROMETIMENTO SIMULTÂNEO E Nº DE ÓRGÃOS COMPROMETIDOS NA TUBERCULOSE EXTRAPULMONAR

### 5.2.1. Nos 293 pacientes

A Tabela II mostra a frequência de comprometimento dos diversos órgãos e estruturas pela tuberculose extrapulmonar, nos 293 pacientes. O pulmão foi o único órgão cujo envolvimento foi pesquisado sistematicamente.

**TABELA II: Principais órgãos e estruturas comprometidas na tuberculose extrapulmonar**

LOCALIZAÇÃO	Nº	%	LOCALIZAÇÃO	Nº	%
Pleura Unilateral	124	42.3	Meninges	13	4.4
Pulmões	69	23.5	Fígado	11	3.7
Linfonodo Periférico	45	15.4	Baço	9	3.1
Peritônio	32	10.9	Pericárdio	7	2.4
Coluna	19	6.5	Útero	7	2.4
Pleura Bilateral	18	6.1	Ovário	6	2.0
Linfon. Mesentérico	16	5.5	Ureter	6	2.0
Rins	16	5.5	Colon	5	1.7
Íleocecal	15	5.1	Reto	5	1.7
Sinovial	14	4.8	Outras	31	10.6

A maioria dos pacientes teve apenas um órgão comprometido pela tuberculose (192-65.5%). Em 57 pacientes (19.5%) foram comprometidos dois ou mais órgãos, em 23 (7.8%) três órgãos e em 21 (7.1%), quatro ou mais órgãos. Em alguns casos o envolvimento de certos órgãos só foi descoberto à necrópsia. O número de órgãos envolvidos também variou de acordo com as duas classificações.

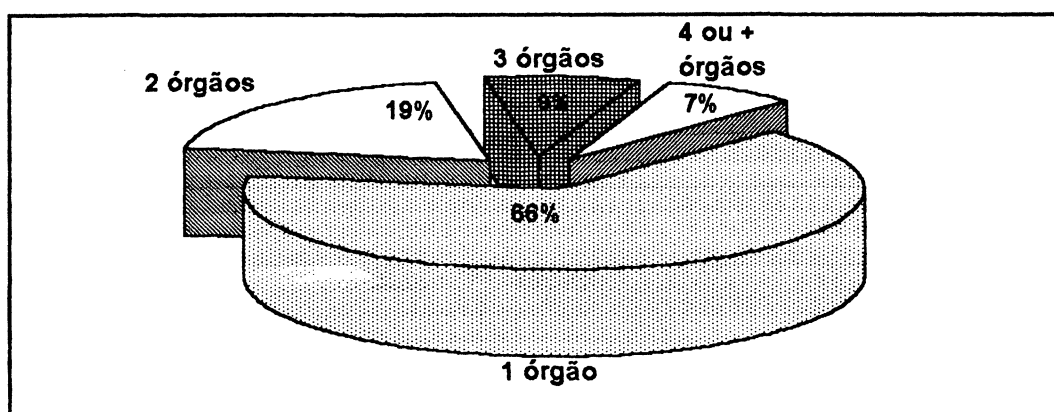


Gráfico 8: Número de órgãos comprometidos em 293 pacientes

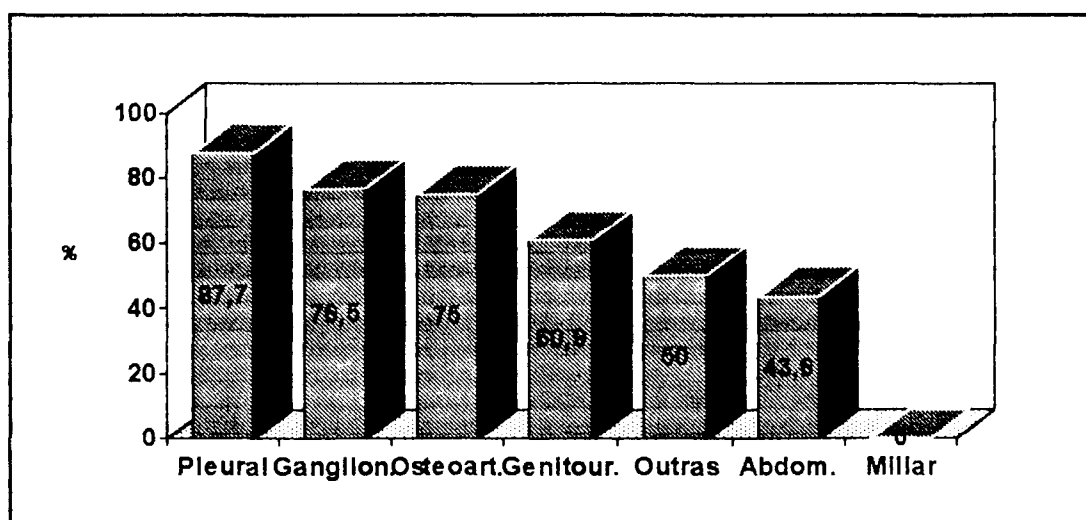
#### 5.2.2. Comprometimento simultâneo de órgãos e nº de órgãos envolvidos na Classificação I (diversas formas da tuberculose extrapulmonar)

Houve diferenças significativas com relação ao número de órgãos comprometidos em cada localização principal (Gráfico 9).

##### 5.2.2.1. Tuberculose Pleural

A grande maioria destes 122 pacientes (89.3%) apresentou comprometimento exclusivamente extrapulmonar, sendo que apenas 10.7% dos pacientes apresentaram comprometimento pulmonar simultâneo. A pleura direita foi comprometida com igual frequência que a pleura esquerda. Apenas cinco pacientes tiveram comprometimento pleural bilateral.

Em 87.7% dos casos de tuberculose pleural houve comprometimento exclusivamente pleural, sendo que no restante (12.3%) dos casos, ocorreu comprometimento de dois órgãos. O número de órgãos comprometidos nos casos de tuberculose pleural foi significativamente menor do que nas demais localizações ( $p < 0.0001$ ).



**Gráfico 9: Percentual de casos com comprometimento de um único órgão na tuberculose extrapulmonar**

#### 5.2.2.2. Tuberculose Abdominal

Em 17 (43.6%) dos 39 pacientes portadores de tuberculose abdominal a localização da tuberculose foi intestinal (delgado 14, colon 2, reto 1, ânus 1, retossigmóide 1). O segmento intestinal mais frequentemente comprometido foi o íleocecal. O peritônio foi comprometido em vinte e dois pacientes (56,4%), sendo exclusivamente peritoneal em 15 deles. Outras localizações incluíram linfonodos mesentéricos (6 casos), pâncreas (1 caso), pleura (4 casos) e linfonodos periféricos (3 casos). Menos do que metade dos pacientes (43.6%) teve apenas um órgão comprometido.

Em 18% houve comprometimento de quatro ou mais órgãos. Associação com tuberculose pulmonar ativa ocorreu em 15 pacientes (38.5%), sendo que destes, 12 eram portadores de tuberculose intestinal.

#### **5.2.2.3. Tuberculose Ganglionar**

Na maioria desses 34 pacientes (76.5%) ocorreu comprometimento exclusivo de linfonodos e na maioria dos pacientes (88.2%), ainda, houve comprometimento de linfonodos periféricos. Apenas 6 (17.6%) pacientes tiveram comprometimento pulmonar associado. Em 25 pacientes (73.5%) houve envolvimento da cadeia de linfonodos cervicais, seguindo-se a cadeia axilar (26.5%) e supraclavicular (23.5%). Apenas 3 pacientes apresentaram linfonodomegalia generalizada. Um único paciente teve comprometimento isolado de linfonodos ingüinais e 4 outros, de linfonodos mediastinais. Em 76.5% das vezes houve comprometimento aparente de um único linfonodo. Cinco pacientes tiveram duas localizações da tuberculose. Em apenas três pacientes foram encontradas três ou mais localizações da tuberculose.

#### **5.2.2.4. Tuberculose Miliar**

A Tabela III ilustra os diversos órgãos comprometidos nos 33 pacientes com tuberculose miliar. Na grande maioria das vezes (84.8%) houve associação com tuberculose pulmonar ativa miliar, e em 6 destes pacientes ocorreu simultaneamente lesão pulmonar tuberculosa crônica. A probabilidade de envolvimento pulmonar na tuberculose miliar foi 29,9 vezes maior do que nas demais localizações da Classificação I ( $p < 0.0001$ ). Em 15,2% das vezes não houve comprometimento pulmonar. Também, na maior parte dos pacientes (66.7%), ocorreu comprometimento simultâneo de 3 ou mais órgãos.



Na Tabela III pode ser observado que fígado, baço, meninges e medula óssea foram significativamente mais comprometidos do que nas demais localizações. A razão de chance de comprometimento esplênico foi 19 vezes maior na tuberculose miliar do que nas outras formas de tuberculose extrapulmonar. Todos os pacientes, da presente série, que tiveram comprometimento hepático pela tuberculose tinham também, tuberculose miliar (RC de 12). Também ocorreu, com frequência, comprometimento pleural bilateral, intestinal e de linfonodos periféricos.

**Tabela III: Órgãos e estruturas comprometidas na tuberculose miliar**

<b>LOCAL</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>	<b>RC*</b>	<b>p</b>
<b>Pulmão</b>	28	84.8	29.9	< 0.001
<b>Fígado</b>	11	33.3	12.8	< 0.001
<b>Pleura Bilateral</b>	10	30.3	4.8	< 0.001
<b>Meninges</b>	8	24.2	16.3	< 0.001
<b>Baço</b>	6	18.2	19.0	< 0.001
<b>Medula óssea</b>	6	18.2	10.6	< 0.001
<b>Intestino</b>	6	18.2	5.6	< 0.005
<b>Peritônio</b>	6	18.2		
<b>Linfonodo Periférico</b>	6	18.2		

\*Razão de chance

#### **5.2.2.5. Tuberculose Osteoarticular**

A maior parte dos 28 pacientes com tuberculose osteoarticular (82.1%) teve, aparentemente, doença exclusivamente extratorácica, o que foi significativamente mais elevado do que nas demais localizações da tuberculose, da Classificação I ( $p < 0.0001$ ). Apenas 3 pacientes apresentaram tuberculose pulmonar concomitante.

Em 75% dos pacientes houve, aparentemente, comprometimento de um único órgão. Nenhum paciente apresentou mais do que 2 localizações. Quinze pacientes tinham tuberculose vertebral e 13 tuberculose osteoarticular periférica. As estruturas mais freqüentemente comprometidas foram a coluna (53.6%), joelhos (17.9%) e quadril (14.3%). Três pacientes apresentaram tuberculose de punho e 1 paciente, de interfalangeana distal da mão.

#### **5.2.2.6. Tuberculose Genitourinária**

Na imensa maioria destes 23 pacientes (95.6%) a localização da tuberculose foi exclusivamente extratorácica ( $p<0.0001$ ). Apenas um deles teve tuberculose pulmonar associada ( $p<0.0001$ ). Seis pacientes (26.1%) tiveram comprometimento de dois órgãos e em três pacientes (13%), foram envolvidos três órgãos. O rim foi o órgão mais freqüentemente afetado (34.8%), seguindo-se ureter (12.7%) e bexiga (21.7%). Em 2/3 destes casos houve comprometimento simultâneo de rins e vias urinárias. Outras localizações foram: útero (4 vezes), ovário (3 vezes), trompas (3 vezes), peritônio (2 vezes), epidídimo (1 vez) e próstata (1 vez).

#### **5.2.2.7. Outras Localizações**

Apenas um dos cinco pacientes com tuberculose pericárdica teve comprometimento exclusivo desta serosa. Nos demais houve associação com tuberculose pleural (duas vezes), linfonodos (duas vezes), pulmões (uma vez) e miocárdio (uma vez). Três dos cinco pacientes com meningite tuberculosa tiveram comprometimento exclusivo das meninges. Nos outros dois pacientes, houve associação com tuberculose pleural e otite média tuberculosa, respectivamente.

Metade dos pacientes deste grupo apresentou uma única localização da doença. Nos demais houve comprometimento de 3 ou 4 órgãos.

### **5.2.3. Comprometimento simultâneo de órgãos e número de órgãos comprometidos na Classificação II (de acordo com a localização dos órgãos comprometidos).**

Na tuberculose exclusivamente extratorácica e na tuberculose intratorácica houve, aparente e respectivamente, comprometimento de apenas um órgão em 83.8% e 87.8% das vezes. Diferentemente, 91.3% dos pacientes com tuberculose intratorácica e/ou extratorácica associada à tuberculose pulmonar ativa tiveram três ou mais órgãos comprometidos ( $p < 0.001$ ).

Os órgãos comprometidos nos diversos grupos da Classificação II refletem a relação entre as Classificações I e II e podem ser observados na Tabela I. Setenta dos 99 (70.7%) pacientes com tuberculose exclusivamente extratorácica tiveram tuberculose ganglionar (25.2%), tuberculose osteoarticular (23.3%) ou tuberculose genitourinária (22.2%). Nos pacientes com tuberculose intratorácica (associada ou não à tuberculose extratorácica) houve predomínio absoluto dos casos de tuberculose pleural (87.2%). Pacientes com tuberculose intratorácica e/ou extratorácica com envolvimento pulmonar associado, foram predominantemente aqueles com tuberculose miliar (40.5%) ou abdominal (18.8%).

## **5.3. SINTOMAS NA TUBERCULOSE EXTRAPULMONAR**

---

### **5.3.1. Sintomas nos 293 pacientes**

Os sintomas e sinais mais comuns foram os constitucionais, seguidos pelos sintomas respiratórios (Tabela IV).

A presença dos diversos sintomas foi influenciada pela órgão principal comprometido e pela localização intratorácica ou extratorácica, não sendo influenciada pelo número de localizações ou pela associação com condições predisponentes para a tuberculose. Apenas 16,7% (49) dos pacientes não apresentaram sintomas constitucionais. Febre foi o sintoma mais freqüente, seguindo-se emagrecimento. Entre os outros sintomas, os respiratórios foram os mais freqüentes (54.9%), seguindo-se os sintomas abdominais. Queixas osteoarticulares e genitourinárias foram relatadas por menos do que 10% dos pacientes, respectivamente.

**Tabela IV: Sintomas em 293 pacientes**

SINTOMAS	Nº	%	SINTOMAS	Nº	%
S. CONSTITUCIONAIS#	244	83.3	S. RESPIRATÓRIOS	161	54.9
FEBRE*	181	61.8	S. ABDOMINAIS	56	19.1
EMAGRECIMENTO*	169	57.7	S.OSTEOARTICULARES	29	9.9
ANOREXIA*	101	34.5	S. GENITOURINÁRIOS	26	8.9
ASTENIA*	99	33.8	LINFONODO AUMENTADO	24	8.2
SUDORESE NOTURNA*	82	28.0	S. NEUROLÓGICOS	14	4.8

# Percentual de pacientes que apresentaram algum sintoma constitucional

\* Percentuais calculados sobre os 293 pacientes, S. = sintoma

A presença dos diversos sintomas, na tuberculose extrapulmonar, foi influenciada pelo órgão principal comprometido e pela localização da doença dentro e fora do tórax. Assim a tuberculose pleural (obviamente pertencendo à localização intratorácica) foi a mais sintomática. Pacientes com tuberculose exclusivamente extratorácica, foram os menos sintomáticos.

Também houve grande variação na duração da sintomatologia nos 293 pacientes estudados, com um mínimo de 24 horas (pacientes cuja primeira manifestação foi oclusão intestinal aguda) e um máximo de oito anos. A duração mediana dos sintomas relatados foi de dois meses e a média de 7 meses.

Alguns fatores puderam ser associados com a duração da sintomatologia. Assim, pacientes com sintomas constitucionais tiveram duração média dos sintomas em torno de 4 meses enquanto, que naqueles sem estas queixas a duração mediana da sintomatologia foi de 24 meses ( $p<0.0001$ ). Nos pacientes com febre a duração média dos sintomas foi de 2 meses enquanto que naqueles sem febre, foi de 15 meses ( $p<0.0001$ ).

A duração da sintomatologia também foi afetada pela localização principal da doença. Assim, pacientes com tuberculoses osteoarticular ou tuberculose genitourinária tiveram duração dos sintomas significativamente maior do que os demais pacientes ( $p<0.0001$ ).

### **5.3.2. Sintomas na Classificação I (diversas formas da tuberculose extrapulmonar)**

Houve diferenças significativas na frequência dos diversos sintomas, nas diferentes localizações da tuberculose extrapulmonar. As tuberculoses pleural, miliar e abdominal foram as mais sintomáticas. Por outro lado, nas tuberculose genitourinária e tuberculose osteoarticular, predominaram os sintomas locais, havendo pouca sintomatologia inespecífica.

As Tabelas V e VI demonstram a frequência dos sintomas nas diversas localizações da Classificação I.

**Tabela V : Percentual dos Sintomas na Classificação I**

	S.CON	S.RES	S.ABD	S.GU	S.OA	S.NEU	L.AUM
Pleural	98.4 *	100					
Abdominal	82.7	23.5	84.6	5.1			5.1
Ganglionar	64.7	32.5	5.9				58.8
Miliar	93.9	42.4	45.5	6.1	12.1	15.2	3.3
Osteoarticular	60.7*				85.7	14.3*	
Genitourinária	34.8*		14.4	91.3	4.3		
Outras	85.7	57.1	14.3			35.7	7.1
TOTAL	83.3	54.9	19.1	8.9	9.9	4.8	8.2

S.CON= sintoma constitucional, S.RES = sintoma respiratório, S.ABD = sintoma abdominal, S.GU = sintoma genitourinário, S.OA = sintoma osteoarticular, S.NEU = sintoma neurológico, L.AUM = linfonodo aumentado. \* p<0.0001.

**Tabela VI: Percentual dos sintomas constitucionais na Classificação I**

LOCALIZAÇÃO	FEBRE	EMAGR	ANOR.	ASTEN.	S.NOT.
PLEURAL	87.7*	65.1	42.6	38.5	41.1*
ABDOMINAL	51.3	69.2	35.9	41.0	23.1
GANGLIONAR	44.1*	50.0	23.5	32.3	17.6
MILIAR	69.7	66.7	51.5	45.5	21.2
OSTEOARTICULAR	21.4*	46.4	17.8	14.3	7.1*
GENITOURINÁRIA	4.3*	26.1*	8.7*	8.7	4.3*
OUTRAS	64.3	64.3	21.4	28.6	14.3
293 CASOS	61.8	57.7	34.5	33.8	28.0

\* p<0.001 EMAGR = emagrecimento, ANOR. = anorexia, ASTEN. = astenia S.NOT. = sudorese noturna

### 5.3.2.1. Tuberculose Pleural

Entre todas localizações extrapulmonares da tuberculose, a pleural foi a que apresentou maior número de sintomas constitucionais. Apenas dois dos 122 pacientes com tuberculose pleural não apresentaram tais sintomas.

Quando comparados aos demais pacientes, aqueles com tuberculose pleural, tiveram razão de chance 27,7 vezes maior de apresentar sintomas constitucionais ( $p < 0.0001$ ). A razão de chance também foi significativamente maior com relação à febre (9x) e emagrecimento (4.4x). Todos os pacientes com tuberculose pleural apresentaram algum sintoma respiratório, e dor torácica esteve presente em 72.9% das vezes (Tabela VII). A duração mínima dos sintomas foi de 4 dias e máxima de 18 meses, com média de 2 meses, a qual foi menor do que nas demais localizações ( $p < 0.001$ ).

**Tabela VII: Sintomas na Tuberculose Pleural**

SINTOMA	Nº	%	SINTOMA	Nº	%
<b>S. Inespecífico</b>	120	98.4*†	<b>S. Respiratório</b>	122	100
-Febre	107	87.7*††	-Dor Torácica	89	72.9
-Emagrecimento	75	61.5	-Tosse Seca	33	27.0
-Anorexia	52	42.6	-Dispnéia	19	15.6
-Astenia	47	38.5	-Tosse Produtiva	17	13.9
-Sudorese Noturna	55	41.1*‡	-Hemoptise	7	5.7

\*  $p < 0.001$  ■ RC 22.7 ■■ RC 9.3 ■ RC 4.4 Todos os percentuais foram calculados sobre os 122 pacientes com tuberculose pleural.

**5.3.2.2. Tuberculose Abdominal:** sintomas constitucionais também foram proeminentes nos 39 casos de tuberculose abdominal, porém o mais freqüente foi emagrecimento (69.2%), sendo que febre ocorreu em apenas metade dos casos (51.3%). Febre ocorreu em 72% dos pacientes com tuberculose peritoneal e em 23.5% daqueles com doença intestinal. Embora cerca de 1/4 dos pacientes relatasse queixas respiratórias, as mais freqüentes foram as abdominais, sendo aumento de volume abdominal, dor abdominal e diarreia, as mais comuns (Tabela VIII).

A duração média dos sintomas na tuberculose abdominal foi de cinco meses e a máxima, de três anos.

**Tabela VIII: Sintomas na Tuberculose Abdominal**

SINTOMAS	Nº	%	SINTOMAS	Nº	%
<b>S. Constitucional</b>	34	87.2	<b>S. Abdominais</b>	33	84.6
-Emagrecimento	27	69.2	-Aum.de Vol.Abdom	16	41.0
-Febre	20	51.3	-Dor Abdominal	16	41.0
-Astenia	16	41.0	-Diarréia	14	35.9
-Anorexia	14	35.9	-Massa Abdominal	2	3.7
-Sudorese Noturna	9	28.1	<b>S. Respiratórios</b>	9	23.1

\*Todos os percentuais foram calculados sobre os 39 pacientes com tuberculose abdominal.

### 5.3.2.3. Tuberculose Ganglionar

Nos 34 casos de tuberculose ganglionar, os sintomas constitucionais foram os mais freqüentes. Emagrecimento ocorreu em metade dos pacientes e febre em apenas 44,1% das vezes (Tabelas V e VI). Pouco mais da metade dos pacientes percebeu o aumento de volume dos linfonodos comprometidos. A duração média dos sintomas na tuberculose ganglionar foi de 7 meses.

### 5.3.2.4. Tuberculose Miliar

A maior parte dos 33 pacientes com tuberculose miliar apresentou diversos sintomas, dentre os quais os constitucionais foram os mais comuns. Cerca de 1/3 dos pacientes não apresentou febre. Queixas abdominais estiveram presentes com igual freqüência que queixas respiratórias. Queixas neurológicas, articulares e genitourinárias também foram relatadas. Os sintomas encontrados na tuberculose miliar estão descritos na Tabela IX



A duração mínima dos sintomas foi de 7 dias e máxima de 12 meses, com média de 2.5 meses.

**Tabela IX: Sintomas na Tuberculose Miliar**

SINTOMAS	Nº	%	SINTOMAS	Nº	%
S. Constitucionais	31	93.9	S.Abdominais	15	45.5
-Febre	23	69.7	S.Respiratórios	14	42.4
-Emagrecimento	22	66.7	S.Neurológicos	5	15.2
-Anorexia	17	51.5	S.Articulares	4	12.1
-Astenia	15	45.5	S.Genitourinários	2	6.1
-Sudorese Noturna	7	21.2			

Todos os percentuais foram calculados sobre os 33 pacientes com tuberculose, miliar.

#### 5.3.2.5. Tuberculose Osteoarticular

Embora 60.7% dos 28 pacientes com tuberculose osteoarticular tivessem apresentado algum tipo de sintoma constitucional, a presença deste sintomas foi significativamente menor do que nas demais localizações da Classificação I. Febre ocorreu apenas em cerca de 1/5 dos casos, sendo que emagrecimento foi o sintoma constitucional mais freqüente. Sintomas específicos de doença osteoarticular ocorreram em 85.7% das vezes (Tabela V). Entre eles, os mais freqüentes foram dor articular (71.4%), impotência funcional (28.6%), aumento de volume articular (17.9%) e deformidade articular (10.7%). Sintomas neurológicos estiveram significativamente mais presentes na tuberculose articular do que nas demais localizações (14.3%), estando relacionados a fenômenos mecânicos locais, determinando compressão de estruturas nervosas (Tabela VI). A duração média dos sintomas foi de 24 meses e a máxima de 8 anos ( $p < 0.0001$ ).

#### **5.3.2.6. Tuberculose Genitourinária**

Na grande maioria destes 23 pacientes predominaram os sintomas relativos ao comprometimento de cada órgão, em particular (disúria, amenorréia, esterilidade, etc). Os sintomas constitucionais foram significativamente menos freqüentes que nas demais localizações. Febre ocorreu em apenas um paciente. (Tabelas V e VI). Dentre todas as localizações da tuberculose extrapulmonar, a tuberculose genitourinária foi a que se manifestou mais insidiosamente, com uma duração média dos sintomas de 27 meses ( $p < 0.001$ ).

#### **5.3.2.7. Outras Localizações**

Não houve diferenças significativas na incidência de sintomas nos 14 pacientes com outras localizações da tuberculose extrapulmonar. Semelhantemente aos demais pacientes, predominaram os sintomas constitucionais. A duração média dos sintomas, neste grupo de pacientes, foi de dois meses.

Febre ocorreu em todos os cinco pacientes com pericardite e queixas respiratórias em deles. Todos os pacientes com meningite tuberculosa se queixaram de cefaléia. Contudo, febre ocorreu em apenas três destes cinco pacientes.

#### **5.3.3. Sintomas na Classificação II (localização dos órgãos comprometidos pela tuberculose extrapulmonar)**

Os sintomas mais freqüentemente encontrados nos pacientes com tuberculose intratorácica, extratorácica ou intratorácica e/ou extratorácica associada à tuberculose pulmonar ativa, podem ser observados na Tabelas X e XI.

**Tabela X: Percentual dos Sintomas na Classificação II**

	INTRATOR.	EXTRATOR.	com PULM.	TOTAL
SINT. CONSTITUCIONAIS	60.6*	97.6*	89.8	83.3
SINT. RESPIRATÓRIOS	7.0*	94.4*	59.4	54.9
SINT. ABDOMINAIS	25.3	4.0*	37.7*	19.1
SINT. GENITOURINÁRIOS	21.2*	16.0*	4.4	8.9
SINT. OSTEOARTICULARES	21.2*	1.6*	8.7	9.9
SINT. NEUROLÓGICOS	6.1	2.4	1.5	4.8

\*  $p < 0.0001$  INTRATOR = INTRATORÁCICA, EXTRATOR. = EXTRATORÁCICA, com PULM. = com PULMÕES  
TOTAL = 293 casos

**Tabela XI: Percentual dos Sintomas Constitucionais na Classificação II**

	FEBRE	EMAGR.	ANOREX.	ASTEN.	S.NOT.
EXTRATORÁCICA	30.1*	42.4*	18.2*	24.2	10.1*
INTRATORÁCICA	85.6*	65.6	42.4	37.6	44.0*
I e/ou E com Pulm	63.7	65.2	43.5	40.5	24.6
TOTAL	61.8	57.7	34.5	33.8	28.0

\* $p < 0.0001$  EMAGREC. = emagrecimento, ANOREX. = anorexia, ASTEN. = astenia, S.NOT = sudorese noturna  
I e/ou E com Pulm = intratorácica e/ou extratorácica associada à tuberculose pulmonar ativa.

### 5.3.3.1. Tuberculose Extratorácica

Nos 99 pacientes deste grupo, a incidência de sintomas constitucionais foi significativamente menor do que nos demais grupos ( $p < 0.001$ ). Pouco mais do que destes pacientes relataram sintomas constitucionais. Febre ocorreu em apenas 30% dos casos ( $p < 0.001$ ). O mesmo pode ser observado em relação aos demais sintomas constitucionais (Tabela XI). Nestes pacientes, predominaram os sintomas relativos ao comprometimento dos diversos órgãos.

A duração mínima dos sintomas, foi de 10 dias e a máxima, de 8 anos. A duração mediana foi de 8 meses e média de 16 meses, sendo significativamente maior do que nos pacientes com tuberculose intratorácica ou extratorácica e /ou intratorácica com pulmões ( $p < 0.001$ ).

#### **5.3.3.2. Tuberculose Intratorácica**

Os sintomas encontrados nos 125 pacientes deste grupo foram os mesmos encontrados nos pacientes com tuberculose pleural, uma vez que a maior parte destes era portador de tuberculose pleural. A maioria dos pacientes com tuberculose intratorácica (97.6%), apresentou febre ( $p < 0.001$ ). A probabilidade de aparecimento de febre e sudorese noturna nestes pacientes foi, respectivamente, de 7.5 e 4.5 vezes maior do que nos demais grupos ( $p < 0.001$ ). A duração mínima dos sintomas foi de 20 dias e a máxima, de 18 meses. A duração média foi de 1,9 meses.

#### **5.3.3.3. Tuberculose Extratorácica e/ou Intratorácica associada à Tuberculose Pulmonar Ativa**

Os sintomas encontrados nos 69 pacientes deste grupo foram semelhantes àqueles encontrados nos 293 pacientes, não tendo ocorrido diferenças significativas (Tabela XI). A duração dos sintomas, neste grupo, variou entre 1 dia e 8 anos. A duração média dos sintomas média foi de 3.6 meses.

### **5.4. SINAIS AO EXAME FÍSICO INICIAL**

---

#### **5.4.1. Sinais ao exame físico inicial dos 293 pacientes**

Os principais sinais encontrados ao exame físico dos 293 pacientes estão listados na Tabela XII .

**Tabela XII: Sinais ao Exame Físico Inicial dos 293 pacientes**

SINAIS	Nº	%
Febre	181	61.6
Derrame Pleural	142	48.5
Taquicardia	107	36.5
Taquipnéia	69	23.5
Palidez Cutâneo- mucosa	54	18.4
Hepatomegalia	35	11.9
Linfonomegalia Cervical	35	11.9
Hipotensão (Choque)	32 (7)	10.9
Estertores	32	10.9
Ascite	29	9.9
Desnutrição (Cachexia)	25 (9)	8.5
Esplenomegalia	24	8.2
Sinais Neurológicos	20	6.8

Os sinais mais freqüentemente encontrados foram inespecíficos, relacionados à presença de febre e taquicardia. Hipotensão esteve presente em 42 pacientes e destes, 7 estavam chocados.

Linfonomegalia palpável foi encontrada não apenas nos pacientes com tuberculose ganglionar, sendo que as localizações cervical e supra-clavicular foram as mais freqüentes.

#### 5.4.2. Sinais ao exame físico inicial na Classificação I

##### 5.4.2.1. Tuberculose Pleural

Entre os sinais mais freqüentemente encontrados ao exame físico dos 122 pacientes com tuberculose pleural, foram identificados febre (87.5%), taquicardia (41%) e alterações semiológicas compatíveis com a presença de derrame pleural. Trinta e sete pacientes (30.6%) apresentaram taquipnéia e em oito destes, havia insuficiência respiratória. Esplenomegalia foi encontrada em apenas três pacientes.

#### **5.4.2.2. Tuberculose Abdominal**

Palidez cutâneo-mucosa (56,4%), hipotensão (41%), ascite (56,4%) e desnutrição (30,8%), além de febre (51,3%), foram os sinais mais freqüentemente encontrados ao exame físico destes 39 pacientes. A presença de palidez cutâneo-mucosa, quando comparada à incidência nas demais localizações, teve razão de chance de ocorrência na tuberculose abdominal, nove vezes maior ( $p < 0.001$ ). Da mesma forma, hipotensão e desnutrição tiveram maior probabilidade de ocorrência na tuberculose abdominal, respectivamente, sete e dez vezes mais ( $p < 0.001$ ). Entre os doze pacientes desnutridos, cinco estavam caquéticos. Dos pacientes desnutridos, 11 eram portadores de tuberculose intestinal (associada com diarreia). Hepatomegalia foi encontrada em dez pacientes (25.6%) e esplenomegalia em seis (15.4%).

#### **5.4.2.3. Tuberculose Ganglionar**

Nos 34 pacientes com tuberculose ganglionar, exame físico foi inexpressivo, exceto pela presença de linfonodomegalia periférica. Em 25 pacientes houve comprometimento de linfonodos cervicais. Também foram comprometidos linfonodos axilares (em nove), linfonodos supraclaviculares (em oito) e linfonodo inguinal (em um). Na maior parte dos casos (73.5%) houve comprometimento, aparente, de um único linfonodo.

#### **5.4.2.4. Tuberculose miliar**

Os 33 pacientes com tuberculose miliar apresentaram riqueza semiológica ao exame físico (Tabela XIII), sendo que alguns sinais foram significativamente mais freqüentes nesses pacientes.

Cinco dos sete pacientes com tuberculose extrapulmonar, que estavam chocados no momento da internação hospitalar, eram portadores de tuberculose miliar. Da mesma forma, cerca de metade dos pacientes que apresentaram hepatomegalia, esplenomegalia, desnutrição e sinais neurológicos, eram portadores de tuberculose miliar. Em 80% dos pacientes desnutridos ou caquéticos, com tuberculose miliar, havia envolvimento intestinal e diarreia.

**Tabela XIII : Sinais na Tuberculose Miliar**

SINAL	Nº	%	RC	p
Taquicardia	26	78.7		
Febre	23	69.7		
Palidez Cutân. Mucosa	19	57.6	8.7	p< 0.001
Hepatomegalia	17	51.5	14.2	p< 0.001
Taquipnéia	15	45.4		
Esplenomegalia	12	36.4	11.8	p< 0.001
Estertores	10	30.3		
Desnutrição	9	27.3	7.1	p< 0.001
Insuf. Respiratória	9	27.3	6.6	p< 0.001
Sinais Neurológicos	9	27.3	8.5	p< 0.001
Caquexia	5	15.1	9.1	p< 0.001
Hipotensão	5	15.1		
Choque	5	15.1	23	p< 0.001
Ascite	5	15.1		
Icterícia	2	6.1		

#### 5.4.2.5. Tuberculose Osteoarticular

Excetuando-se as alterações relacionadas ao envolvimento osteoarticular, o exame físico dos 28 pacientes deste grupo foi normal.

Em cerca de um terço dos casos foi detectada deformidade articular. Quatro pacientes tiveram sinais de compressão radicular. Apenas dois pacientes tiveram trajeto fistuloso detectado superficialmente.

#### **5.4.2.6. Tuberculose Genitourinária**

O exame físico destes 23 pacientes não apresentou particularidades, estando dentro dos limites da normalidade em muitos deles. Na maioria dos casos predominaram alterações locais tais como, aumento de volume abdominal, dor à palpação do abdome, aumento de volume local etc.

#### **5.4.2.7. Outras Localizações**

Febre foi o sinal mais freqüentemente encontrado, estando presente em 57% dos pacientes (ocorreu em todos pacientes com pericardite e em três dos cinco pacientes com meningite tuberculosa). Além de sinais de pericardite, nos pacientes com comprometimento pericárdico e sinais neurológicos, naqueles com meningite, os demais sinais foram pouco freqüentes.

### **5.4.3. Sinais ao Exame Físico Inicial na Classificação II (localização dos órgãos comprometidos pela tuberculose extrapulmonar)**

#### **5.4.3.1. Tuberculose Extratorácica**

O exame físico inicial dos 99 pacientes com tuberculose exclusivamente extratorácica mostrou que a freqüência de sinais tais como taquicardia (9.1%), taquipnéia (4%), e febre (30%), foi significativamente menor do que nos demais pacientes.

A exemplo dos sintomas, nestes pacientes, predominaram os sinais relativos às alterações locais provocadas pela tuberculose, tais como, linfonodomegalia palpável (28.3%), ascite (17.2%) e artrite (10%). Hepatomegalia e esplenomegalia foram encontradas em 7 pacientes, respectivamente.



#### **5.4.3.2. Tuberculose Intratorácica**

Quase todos os 125 pacientes com tuberculose intratorácica (96.8%) tiveram sinais semiológicos de derrame pleural. Taquicardia (45.6%), taquipnéia (29.6%), hipotensão (8.8%) e palidez cutâneo-mucosa (8.8%) foram outros sinais encontrados. Hepatomegalia e esplenomegalia ocorreram menos freqüentemente ( 6.4 e 4.8 %, respectivamente).

#### **5.4.3.3. Tuberculose Extratorácica e/ou Intratorácica associada à Tuberculose Pulmonar Ativa**

Estes 69 pacientes apresentaram riqueza semiológica ao exame físico inicial, comprovando, novamente, a relação entre as Classificações I e II, uma vez que 40% dos pacientes deste grupo eram portadores de tuberculose miliar. Febre ocorreu em 55% dos pacientes. Seis pacientes estavam chocados ( $p < 0.0001$ ) com uma razão de chance de 21. Taquicardia (59.4%), taquipnéia (40.5%) e insuficiência respiratória (23.1%) foram outros sinais mais freqüentes nestes pacientes ( $p < 0.0001$ ). Palidez cutâneo-mucosa foi encontrada em 32 pacientes, com razão de chance de 7.9 e  $p < 0.0001$ . Todos os 9 pacientes que estavam caquéticos tinham tuberculose pulmonar associada. Hepatomegalia ocorreu em 29% dos pacientes e esplenomegalia em 15.9%, ambos significativamente mais freqüentes do que nas outras localizações.

### **5.5. CONDIÇÕES PREDISPONETES**

---

#### **5.5.1. Condições Predisponentes nos 293 pacientes**

Cento e três pacientes (35,1%) apresentaram uma ou mais condições associadas consideradas como predisponentes para a tuberculose.

---

Em 18 pacientes havia duas ou mais condições simultâneas. Na Tabela XIV estão listadas as condições predisponentes mais freqüentemente encontradas.

**Tabela XIV: Condições Predisponentes Associadas**

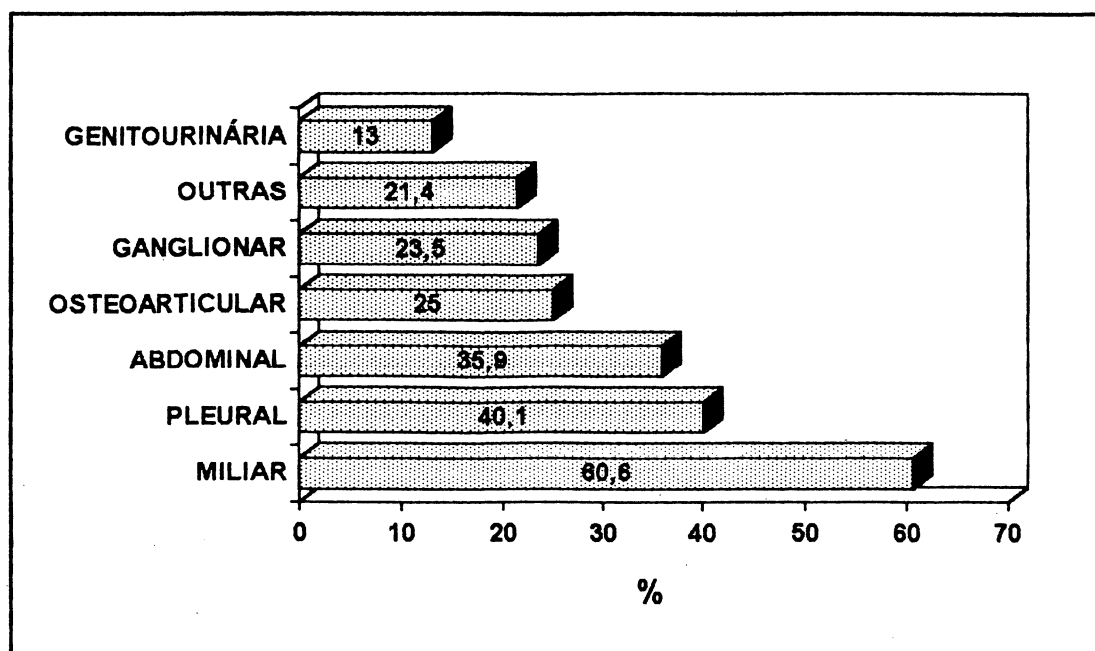
CONDIÇÃO	FA*	%
Alcoolismo	61	20.8
Puerpério/Gestação	16	5.5
Neoplasia	7	2.4
Corticoterapia	7	2.4
Diabetes	5	1.7
SIDA	4	1.4
Outras	11	3.7
Total de pacientes	103	35,1

\*FA = frequência absoluta

A presença de condição predisponente não modificou o tempo de evolução da doença, a freqüência e o tipo de sintomas associados. Houve no entanto, uma associação positiva entre condição predisponente e número de órgãos comprometidos. Em cerca de metade destes pacientes havia mais do que um órgão comprometido ( $p < 0.001$ ).

#### **5.5.2. Condições Predisponentes nas diferentes formas de tuberculose extrapulmonar (Classificação I)**

A presença de condição predisponente foi analisada em cada localização da Classificação I, podendo ser acompanhada no gráfico 10.



**Gráfico 10: Condições predisponentes na Classificação I**

Em 49 (40,1%) dos 122 pacientes com tuberculose pleural havia condição predisponente associada, sendo alcoolismo a mais comum (27%). Nos pacientes com tuberculose abdominal a associação com condição predisponente ocorreu em 35,9% das vezes; alcoolismo foi a mais freqüente (25.5%).

Pacientes com tuberculose miliar, quando comparados aos demais, tiveram razão de chance três vezes maior de apresentar condição predisponente para a tuberculose, sendo que 60.6% deles, apresentaram tal condição ( $p < 0.001$ ). Cerca de 1/3 dos pacientes era alcoólatra. A associação com puerpério/gestação foi significativamente maior na tuberculose miliar (RC 11.4 e  $p < 0.001$ ). Nas outras formas da tuberculose extrapulmonar, a associação com condição predisponente foi menos freqüente (Gráfico 10).

### 5.5.3. Condições Predisponentes na Classificação II

A frequência de condições predisponentes nos pacientes com tuberculose extratorácica, intratorácica e extratorácica e/ou intratorácica associada à tuberculose pulmonar ativa, também foi diferente, o que pode ser observado no gráfico 11. Enquanto que apenas 18,2% dos pacientes com tuberculose extratorácica apresentaram essa associação, 47,8% dos pacientes com tuberculose pulmonar associada tiveram condição predisponente associada. No grupo de pacientes com tuberculose intratorácica, essa associação ocorreu em 42,4% das vezes.

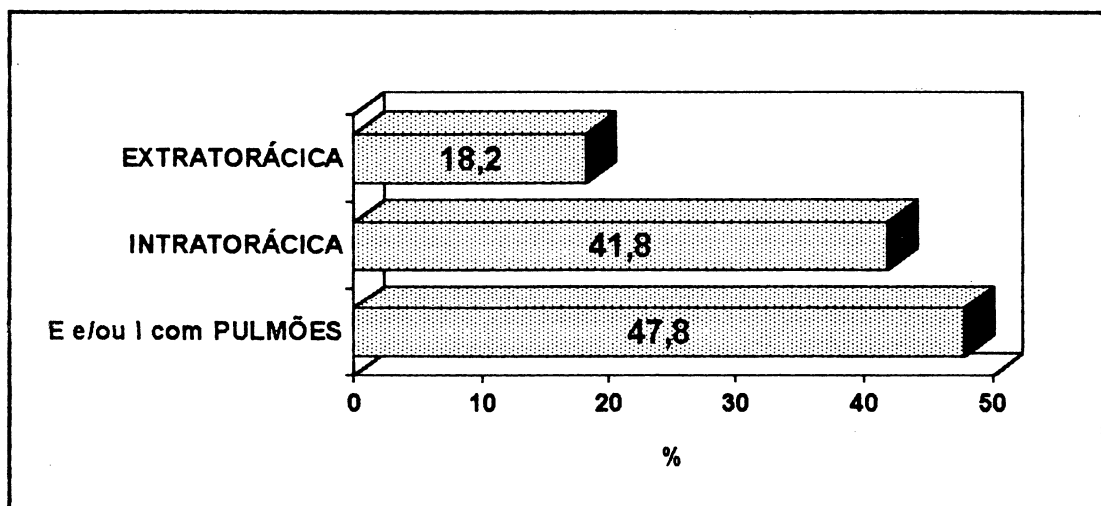


Gráfico 11: Condições Predisponentes na Classificação II

## 5.6. ALTERAÇÕES LABORATORIAIS

### 5.6.1. Alterações Laboratoriais nos 293 Pacientes

As alterações laboratoriais mais frequentemente encontradas foram anemia, VHS elevada e linfopenia.

A Tabela XV mostra a frequência das alterações laboratoriais mais comuns nos 293 pacientes. VHS foi pesquisada em 235 pacientes, variando entre 4 e 145 mm na primeira hora, com mediana de 67 mm. Em 77,9% dos pacientes que realizaram o exame, a VHS estava elevada. O mesmo ocorreu com a dosagem de mucoproteínas. Não foram observadas diferenças significativas, na análise dos diferentes grupos, com relação a estes dois exames.

**Tabela XV : Alterações Laboratoriais em 293 Pacientes**

ALTERAÇÃO	Nº	%
Anemia	107	37.5
Leucocitose	39	13.5
Leucopenia	21	7.2
Neutrofilia	51	17.4
Neutropenia	23	7.8
Linfopenia	170	58.0
Monocitose	40	13.6
Trombocitose	6	2.0
Trombocitopenia	7	2.4
VHS elevada*	183/235	77.9
Mucoproteína elevada #	90/113	79.6

\*exame realizado em 235 pacientes # exame realizado em 113 pacientes

### 5.6.2. Alterações Laboratoriais na Classificação I

Com excessão da tuberculose miliar, as alterações laboratoriais encontradas nas diferentes localizações não apresentaram particularidades significativas (Tabela XVI). Em 69,7% dos pacientes com tuberculose miliar havia anemia, proporção essa, significativamente maior do que nas demais localizações ( $p < 0.001$ ). Dos 7 pacientes com tuberculose extrapulmonar e trombocitopenia, cinco eram portadores de tuberculose miliar (RC = 23 ,  $p < 0.0001$ ). Anemia também ocorreu em 55% dos pacientes com tuberculose abdominal.

**Tabela XVI: Alterações Laboratoriais na Tuberculose Miliar**

ALTERAÇÃO	Nº	%	RC
Anemia	23	69.7	4*
Leucocitose	6	18.1	
Leucopenia	5	15.1	
Neutrofilia	10	30.3	
Neutropenia	5	15.1	
Monocitose	7	21.2	
Linfopenia	22	66.7	
Trombocitose	2	6.1	
Trombocitopenia	5	15.1	23*
VHS ↑	5	66.7	

\* p &lt; 0.0001

### 5.6.3. Alterações Laboratoriais na Classificação II

As alterações laboratoriais foram mais freqüentemente encontradas nos pacientes com tuberculose extratorácica e/ou intratorácica associada à tuberculose pulmonar ativa. Anemia ocorreu em 56.5% dos pacientes deste grupo e em apenas 22.9% dos pacientes com tuberculose exclusivamente extratorácica ( $p < 0.001$ ). Em 37.1% dos pacientes com tuberculose intratorácica também havia anemia. Leucopenia e neutropenia também foram mais freqüentes nos pacientes com tuberculose pulmonar concomitante.

## 5.7. REAÇÃO CUTÂNEA À TUBERCULINA

### 5.7.1. Reação Cutânea à Tuberculina nos 293 pacientes

A reação cutânea à tuberculina foi pesquisada em apenas 137 pacientes, sendo positiva em 62 (45.2%).

### **5.8.2. Reação Cutânea à tuberculina na Classificação I (diversas formas da tuberculose extrapulmonar)**

A reação cutânea à tuberculina, em todas as formas da Classificação I foi positiva em menos do que a metade dos casos em que foi pesquisada. Diferentemente, nas tuberculoses genitourinária e ganglionar a positividade foi maior (60% e 85.7% -  $p<0.05$  respectivamente). Na tuberculose miliar, apenas 9.1% dos pacientes tiveram teste positivo ( $p<0.05$ ). Na tuberculose pleural e na abdominal, 44.8 e 40.9% dos pacientes foram reatores.

### **5.7.3. Reação Cutânea à Tuberculina na Classificação II**

As diferenças encontradas ocorreram nos pacientes com tuberculose exclusivamente extratorácica e naqueles com tuberculose pulmonar associada, onde a reação cutânea à tuberculina foi positiva em 58% e em 26.9% dos pacientes testados, respectivamente ( $p<0.05$ ).

## **5.8. DIAGNÓSTICO**

---

### **5.8.1. Nos 293 pacientes**

Em cem pacientes (34.1%) houve confirmação bacteriológica da doença, sendo que em oitenta e oito deles, foi isolado o *M.tuberculosis* em culturas das mais diversas amostras encaminhadas para esse exame. Em apenas dezenove pacientes (6.5%) o diagnóstico foi feito exclusivamente por cultura. Em 193 (65.9%) pacientes o diagnóstico foi estabelecido apenas através do achado de granuloma com necrose caseosa. Nos pacientes restantes o diagnóstico foi estabelecido por: granuloma sem necrose caseosa + cultura (37 casos, 12.6%), granuloma com necrose caseosa + bacterioscopia e/ou cultura positivas (44 casos, 15%)

A cultura para o *M.tuberculosis* foi positiva em 63,7% das vezes em que foi solicitada, sendo que esta positividade variou de acordo com o material cultivado: líquido e/ou fragmento pleural - 80%, urina- 73,9%, líquido -100%, secreção ou fragmento osteoarticular - 83,3%, lavado gástrico e/ou escarro - 60%, líquido pericárdico - 40%, líquido ascítico - 40%.

Biópsia ou necrópsia, demonstraram granuloma com necrose caseosa, respectivamente em 237 (80.9%) e 26 (8.9%) pacientes. Em quatro dos vinte e seis pacientes submetidos à necrópsia o diagnóstico de tuberculose não havia sido suspeitado em vida. Em outros três pacientes o diagnóstico de tuberculose, à biópsia, era inesperado.

## **5.8.2. Diagnóstico na Classificação I**

### **5.8.2.1. Tuberculose Pleural**

Em 91% dos 122 casos de tuberculose pleural, a biópsia pleural foi positiva com presença de granuloma com necrose caseosa. Trinta e sete pacientes tiveram confirmação por cultura de líquido e/ou fragmento pleural, sendo que a positividade cultura do fragmento pleural foi de 51,5% dos 68 vezes em que foi realizada.

### **5.8.2.2. Tuberculose Abdominal**

Na grande maioria destes 39 casos, o diagnóstico foi feito através do achado de granuloma com necrose caseosa à histologia. Confirmação bacteriológica foi possível em apenas seis casos (15.4%). Dez pacientes foram submetidos à necrópsia e, em quatro deles, este foi o único método diagnóstico.



#### **5.8.2.3. Tuberculose Ganglionar**

Em 100% destes pacientes o diagnóstico foi feito por biópsia, demonstrando granuloma com necrose caseosa, e em 14,7%, houve confirmação bacteriológica.

#### **5.8.2.4. Tuberculose Miliar**

Em 51.5% dos 33 pacientes com tuberculose miliar houve confirmação bacteriológica da tuberculose. Também em cerca de metade dos casos foi encontrado granuloma com necrose caseosa.

Em 42.4% (14 pacientes) dos casos foi realizada necrópsia demonstrando a disseminação da doença para os mais diversos órgãos. A biópsia de medula óssea foi positiva em 62.5% dos casos em que foi realizada e a biópsia hepática, em 90% das vezes em que foi executada.

#### **5.9.2.5. Tuberculose Osteoarticular**

Na maioria dos 28 casos o diagnóstico foi feito através de biópsia, demonstrando granuloma com necrose caseosa em 73,9% das biópsias. Confirmação bacteriológica ocorreu em 53,6% das vezes. Cultura de secreções ou de fragmentos de tecido foi realizada em 18 pacientes, sendo positiva em 15 deles (83,3%).

#### **5.8.2.6. Tuberculose Genitourinária**

Em 52.2% dos 23 casos de tuberculose genitourinária houve confirmação bacteriológica. O achado histológico de granuloma com necrose caseosa ocorreu em 73.9% dos casos.

#### 5.8.2.7 Outras Localizações

Em 10 dos 14 pacientes deste grupo, houve diagnóstico bacteriológico, sendo que o diagnóstico histológico ocorreu apenas em 57.1% das vezes. Todos os pacientes com meningite tuberculosa tiveram cultura de líquido positiva para o *M. tuberculosis*. A positividade do líquido pericárdico, à cultura, foi menor (40%).

#### 5.8.3. Diagnóstico na Classificação II

Não houve diferenças significativas quanto ao diagnóstico nos pacientes dos pacientes com tuberculose extratorácica ou tuberculose intratorácica. Nos pacientes com tuberculose pulmonar associada houve maior incidência de necrópsias (33.3% -  $p < 0.001$ ) e menor frequência de casos diagnosticados por biópsia (59.4% -  $p < 0.001$ ).

### 5.9. MORTALIDADE

---

#### 5.9.1. Óbito nos 293 pacientes

Trinta pacientes (10.2%) morreram, sendo que em vinte e seis deles o óbito foi causado pela tuberculose. Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os pacientes que morreram e os que sobreviveram no que diz respeito à idade, sexo, presença ou ausência de sintomas constitucionais e tempo de duração da doença (tabela XVII). Em 23 pacientes (76.7%) havia uma condição predisponente associada ( $p < 0.001$  - RC de 5.8). Anemia (84.6%) e trombocitopenia estiveram mais frequentemente relacionadas aos pacientes que foram a óbito.

Em nenhum dos 9 pacientes, nos quais foi realizado teste cutâneo de sensibilidade à tuberculina e que foram a óbito, o teste foi positivo. Seis pacientes foram a óbito nas primeiras 24 horas de internação.

**Tabela XVII: Comparação da frequência de diversos fatores entre os pacientes que sobreviveram e aqueles que foram a óbito**

FATORES	Óbito	Não Óbito	RC	P
Idade média	39	35		0.29
Sexo Masculino/Feminino	2: 1	1.5:1		0.67
Início (mediana)	2 meses	3 meses		0.31
Sintomas Constitucionais	83.3%	83.3%		0.80
Febre	50%	63.1%		0.16
Emagrecimento	66.7%	56.6%		0.39
Astenia	30%	34.2%		0.20
Anorexia	46.7%	53.3%		0.20
Sudorese Noturna	16.7%	29.2%		0.21
Choque	23.3%	0.4%	79.7	<0.0001
Caquexia	23.3%	0.8%	39.2	<0.0001
Insuficiência Respiratória	33.3%	1.1%	43.3	<0.0001
Pulmão Ativa	80%	17.1%	19.3	<0.0001
Anemia	84.6%	32.8%	5.7	<0.0001
Trombocitopenia	11.5%	1.5%	7.5	<0.0001
Condição Predisponente	53.3%	33%	2.3	<0.0001
Miliar	45.4%	6.1%	13.6	<0.0001
Abdominal	30.8%	7.6%	5.8	<0.0001

### 5.9.2. Óbito na Classificação I

Metade dos óbitos ocorreram em pacientes tuberculose miliar e 40% na tuberculose abdominal ( $p<0.001$ ). A razão de chance para óbito foi 13 vezes maior na tuberculose miliar e 6 vezes maior na tuberculose intestinal.

### 5.9.3 . Óbito na Classificação II

Apenas 4 dos pacientes que morreram, não tinham tuberculose pulmonar associada ( $p<0.001$ ).

## **6. DISCUSSÃO**

---

## **6.**

# **DISCUSSÃO**

---

## **6.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS**

---

Embora as estatísticas demonstrem que a tuberculose está em declínio no Brasil, a incidência das formas extrapulmonares tem permanecido constante, havendo notificação de cerca de 10.000 casos novos a cada ano (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1992).

Em nossa casuística, conforme pode ser observado no gráfico 3, a distribuição anual dos 293 casos decresceu até o ano de 1987, quando voltou a ocorrer um aumento. Contudo, a falta de informações sobre o impacto da piora das condições socioeconômicas ocorridas nos últimos 10 anos, em nosso país, e o pequeno número de casos observados não permitem maiores inferências.

Estudos realizados em outros países, onde estas informações são amplamente disponíveis, revelam que na realidade tem ocorrido um aumento no número de casos de tuberculose extrapulmonar (SNIDER JR, 1975; FARER et al, 1979; ENARSON et al 1980; RIEDER, 1990). Grande parte destes casos tem sido atribuída à mudanças demográficas, com aumento de populações socialmente desfavorecidas, oriundas de países de terceiro mundo (RIEDER e SNIDER JR, 1988 e 1990) .

Em nossa casuística todos os pacientes pertenciam à classe socioeconômica baixa, uma vez que o Hospital de Clínicas é destinado ao atendimento de pessoas socialmente desfavorecidas, sendo na grande maioria constituída por agricultores, empregadas domésticas, operários e aposentados, condições estas reconhecidamente acompanhadas por baixa renda familiar. Além disto, 7% eram andarilhos sem moradia.

Clinicamente, a tuberculose extrapulmonar é uma doença que predomina em homens, na proporção de 2 :1. (HINMAN, 1976; FARER et al, 1979; ENARSON et al, 1980; GLASSROTH et al, 1980; BLOCH et al, 1989). Diferentemente, RIEDER et al (1990), relatam que todas as formas de tuberculose extrapulmonar são mais comuns em mulheres, com exceção da tuberculose pleural, onde a incidência, nos dois sexos, é semelhante. Outros autores tem encontrado predomínio do sexo feminino nas localizações abdominal e ganglionar (HUGHES et al, 1960; BORHANMANESH et al, 1972; ILES e EMERSON, 1974; SNIDER JR, 1975; BHANSALI, 1977).

A distribuição de nossos pacientes de acordo com o sexo, equiparou-se ao relatado na maior parte das das publicações, sendo que dos 293 pacientes, 180 eram homens, 113 mulheres. Contudo, a análise da proporção desses pacientes de acordo com o sexo, nas diversas localizações da tuberculose extrapulmonar, não mostrou as diferenças assinaladas na literatura, na maior parte das vezes, embora na tuberculose abdominal, a distribuição de casos entre os dois sexos tenha sido semelhante. Similarmente a GOKALP et al (1990), constatamos que 60.5% de nossos pacientes com tuberculose genitourinária eram mulheres. No entanto, outros autores têm encontrado predomínio do sexo masculino ou, freqüências iguais em ambos os sexos (GOW, 1970; SNIDER JR, 1975; SIMON et al, 1977; ENARSON et al, 1980).

Apesar do conhecimento de que a tuberculose ocorre preferencialmente em negros, a importância desta variável não pôde ser adequadamente avaliada em nossos pacientes, uma vez que, no Estado do Paraná, a população predominante é de cor branca.

A análise da distribuição de nossos pacientes por faixa etária, mostrou que a maioria deles eram adultos jovens. No presente estudo, 65,8% dos pacientes tinham idade inferior a 40 anos (idade média de  $35,9 \pm 15,4$  anos). Além disso, análise da idade nas diversas localizações da tuberculose extrapulmonar, mostrou poucas diferenças estatisticamente significativas, quando comparadas à idade média observada na totalidade de nossos casos.

As observações de RIEDER et al (1990), são semelhantes às nossas, embora o número, de casos estudados por eles tenha sido superior ao nosso. Esses autores, estudando a incidência da tuberculose nos EUA, no ano de 1986, observaram que 53% dos 3.942 casos de tuberculose extrapulmonar, ocorreram em pessoas com menos do que 45 anos de idade. Apesar do fato de que 50% dos pacientes fossem imigrantes hispânicos, não houve diferença na distribuição destes indivíduos nos dois grupos. Após análise ajustada da idade, RIEDER et al, concluíram que existe uma tendência real da tuberculose extrapulmonar em comprometer indivíduos mais jovens.

A idade média de nossos pacientes, também reflete as características da tuberculose extrapulmonar em nosso país. No de 1990, foram notificados 10.892 casos de tuberculose extrapulmonar. Destes, 70% tinham idade inferior a 40 anos. Contudo, a taxa de tuberculose extrapulmonar/100.000 habitantes, em pacientes com 50 ou mais anos, foi semelhante à dos pacientes entre 20 e 40 anos de idade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1992).

Outros autores, no entanto, têm relatado ocorrência da tuberculose extrapulmonar em faixas etárias mais elevadas, entre 50 e 55 anos (FARER et al, 1979; ENARSON et al, 1980; WEIR e THORTON, 1985).

Apesar da tendência da tuberculose extrapulmonar em geral, comprometer indivíduos mais jovens, segundo alguns autores (RIEDER et al, 1990; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1992), ou mais idosos, como os de outras séries (FARER et al, 1979; ENARSON, 1980; WEIR e THORTON, 1985), existem variações nas faixas etárias preferenciais de cada forma de tuberculose extrapulmonar, em particular. Apesar de não termos encontrado diferenças significativas, na maior parte das vezes, na distribuição por faixa etária das diversas formas de tuberculose extrapulmonar, algumas particularidades, no entanto, encontradas em nossos pacientes e em outras publicações, merecem ser discutidas.

Apenas 19% dos 122 portadores de *tuberculose pleural* tinham mais do que 50 anos, sendo que em cerca da metade dos casos a idade foi inferior a 30 anos. Nossos percentuais foram semelhantes aos encontrados por DEUS FILHO et al (1982), em uma análise de 120 pacientes, na cidade de São Paulo. Muito provavelmente, em ambos os casos, os números observados se devem as características epidemiológicas da tuberculose em nosso país. Além disso, nossas observações se equiparam às de RIEDER et al (1992), que relatam maior incidência de casos de tuberculose pleural na faixa etária compreendida entre 15 e 44 anos

No entanto, estudos recentes têm assinalado mudanças na faixa etária dos pacientes com tuberculose pleural, a qual tem sido encontrada, com maior freqüência, em pacientes com idade superior a 50 anos (DUTT et al, 1992).



Alguns autores têm levantado a possibilidade de que a ocorrência do derrame pleural tuberculoso, por reativação de focos antigos (pós-primário), não seja tão infreqüente quanto anteriormente se supunha (EPSTEIN et al, 1987; ANTONISKIS, et al 1990). Estas taxas de tuberculose pleural pós-primária têm sido utilizadas para explicar a ocorrência de tuberculose pleural em pacientes idosos.

A *tuberculose abdominal* também é considerada como doença característica de adultos jovens (SINGH et al, 1969; GILINSKY et al, 1983; JAKUBOWSKI et al, 1988). Em nossa casuística observamos predomínio entre a terceira e a quarta década, à semelhança das faixas etárias predominantes, relatadas por outros autores (BHANSALI, 1977; WEG, 1988).

Pacientes portadores de *tuberculose ganglionar*, em geral são descritos como sendo crianças ou adultos jovens (SCHLESS e WIER, 1957; SNIDER JR, 1975; ENARSON, 1980; ORD e MATZ, 1974).

Nossos 34 pacientes, portadores de tuberculose ganglionar, também foram predominantemente adultos jovens com idade média de 29.6 anos, a qual foi significativamente menor do que nas demais localizações ( $p < 0,001$ ).

Por outro lado a *tuberculose miliar*, que sempre foi considerada como complicação da infecção primária em crianças e adultos jovens, tem sofrido mudanças na faixa etária preferencialmente comprometida (SHAN e NEFF, 1974). Nos últimos trinta anos, em muitos países, essa faixa etária passou a ser mais elevada, situando-se em torno dos 60 anos de idade (MUNT, 1971; KIM et al, 1990). Estas modificações têm sido atribuídas à baixa prevalência da tuberculose nestes países, favorecendo a primoinfecção mais tardiamente, com conseqüente desenvolvimento da doença em adultos idosos.

Em nossa casuística, a maior parte dos pacientes com tuberculose miliar foi de adultos jovens, sendo que apenas 1/4 deles tinha idade superior a cinquenta anos. Nossos dados diferem de parte das publicações atuais, sendo no entanto, similar ao observado por outros autores (MAARTENS et al, 1990; MIGUEL et al, 1991).

A proporção de casos de *tuberculose osteoarticular e geniturinária* aumenta com a idade (RIEDER et al, 1990). LIFESO et al (1985) observaram que a idade média de 107 pacientes portadores de tuberculose vertebral foi de 41,8 anos. Em nossos pacientes com tuberculose osteoarticular, a idade foi *significativamente mais elevada* do que nas demais localizações, com média em torno de 43 anos ( $p < 0.05$ ).

Diferentemente, pacientes do grupo "outras localizações" foram adultos jovens com idade média de 27,7 anos ( $p < 0.05$ ). Neste grupo, as duas principais localizações foram nas meninges e no pericárdio, as quais classicamente ocorrem em idades mais baixas (RIEDER et al, 1990).

#### **6.1.1. Antecedentes relacionados à tuberculose**

A tuberculose é o exemplo clássico de doença adquirida através da inalação de microorganismos (DAVIES, 1980; AMERICAN THORACIC SOCIETY, 1981). Entre os fatores mais importantes relacionados à sua transmissão, estão a frequência da tosse, a ventilação do ambiente e a duração da exposição ao ar contaminado, por parte de indivíduos suscetíveis. Em nossa casuística, cerca de 20% dos pacientes confirmaram convívio com pessoas portadoras de tuberculose. Esse percentual de história de possível contágio foi inferior ao relatado em outra série de casos de tuberculose, estudada em hospital geral (WEIR e THORTON, 1985).

Contudo, em virtude das condições socioeconômicas e da maior prevalência da doença em nosso meio, é possível que os percentuais por nós encontrados estejam aquém da realidade. Além disso, a falta de informações adequadas sobre o emprego da vacinação pelo BCG, não permite interpretação segura da importância deste dado.

### **6.1.2. Localizações da tuberculose extrapulmonar**

Teoricamente qualquer órgão pode ser envolvido pela tuberculose extrapulmonar e a freqüência deste comprometimento tem sido variável nas diversas publicações (Tabela XVIII).

Embora não exista uma explicação aceitável para estas diferenças, FARER et al (1979) sugerem que a história natural da tuberculose possa ser afetada pela localização da infecção primária, pelo tempo decorrido desde a infecção até a manifestação da doença, pelo sexo e por fatores genéticos.

Na presente série, a maior parte dos pacientes teve tuberculose pleural (41,6%), abdominal (13,1%), ganglionar (11,6%) miliar (11,3%), osteoarticular (9,6%) ou genitourinária (7,8%).

Alguns autores não incluem, em suas séries, casos de tuberculose pleural ou de tuberculose miliar mas, independentemente disto, diferenças importantes podem ser observadas (Tabela XVIII). A principal diferença ocorreu com a tuberculose pleural, que não ultrapassa 15% dos casos publicados por outros autores (SNIDER JR, 1975; BAYDUR, 1977; FARER et al, 1979; WEIR e THORTON, 1985). No entanto, um estudo brasileiro publicado por HIJJAR et al (1982) mostrou que 52,8% de 734 pacientes portadores de tuberculose extrapulmonar, tinham tuberculose pleural.

Possivelmente características epidemiológicas da tuberculose no Brasil sejam suficientes para explicar o fato de a tuberculose pleural ser a forma extrapulmonar mais comum, em nosso país.

**Tabela XVIII: Órgãos comprometidos pela tuberculose extrapulmonar, em diferentes séries.**

AUTOR	PLEU	ABD	GAN	MIL	OA	GU	Nº
ALVAREZ (1984)	----	8	20	20	15	18	137
ENARSON (1980)	----	4.2	29.5	---	15.1	41.3	367
FARER (1979)	28	3.9	24	8.4	9.6	18.1	7891
HIJJAR (1982)	52.8	----	21.3	---	6.4	7.1	734
MEHTA (1991)	22.5	2.6	18.9	10.4	16.3	24.2	454
RIEDER (1989)	11.9	3.3	30.9	4.8	7.3	11.9	3942
SNIDER, JR (1975)	16.5	5.4	18.1	18.4	10.5	19.5	370
WEIR (1985)	11.7	8.8	20	4.4	6.6	22.2	45
PIZZICHINI	41.6	13.3	11.6	11.3	9.6	7.8	293

PLEU= pleura, ABD = abdominal, GAN = ganglionar, MIL= miliar, OA= osteoarticular, GU=genitourinária, Nº= número de casos observados. Os valores nas demais células correspondem aos percentuais relatados.

Também observamos diferenças na freqüência da tuberculose ganglionar, da abdominal e da genitourinária, nas diferentes séries publicadas. A forma ganglionar é uma das localizações mais comuns da tuberculose extrapulmonar, em pacientes de países de terceiro mundo ou em pacientes de países desenvolvidos (SNIDER JR, 1975; HOLLINS, 1978; HIJJAR et al, 1982). Apenas 11,6% de nossos pacientes eram portadores de tuberculose ganglionar, diferindo de outras séries onde estes percentuais estão em torno de 30% (ENARSON et al, 1980; RIEDER et al, 1990; HIJJAR et al, 1992). Talvez esta diferença possa se dever ao fato de que consideramos somente pacientes internados, o que poderia reduzir a freqüência real destes casos.

Outra diferença observada ocorreu com relação à localização abdominal da doença, a qual é bastante incomum nos países em que a tuberculose pulmonar está sob controle, não chegando à 5% dos casos relatados (MEHTA et al, 1991; RIEDER et al, 1990). No entanto, dos 293 pacientes estudados, 13,3% eram portadores de tuberculose abdominal, incidência <sup>†</sup> superior a relatos de outros autores (SNIDER JR, 1975; FARER et al, 1979; RIEDER et al, 1990; MEHTA et al, 1991).

É interessante notar que a subdivisão dos pacientes portadores de tuberculose extrapulmonar em diferentes grupos, de acordo com a localização dos órgãos comprometidos pela doença (Classificação II), praticamente, não tem sido explorada por outros autores. Quando isto acontece, os pacientes são classificados em um único grupo, isto é, ou são portadores de tuberculose extrapulmonar ou então portadores de tuberculose extratorácica ou não respiratória (BAYDUR, 1977; CHATERJEE e SUNDAR RAO, 1979; ENARSON et al, 1980; WEIR e THORTON, 1985).

Contudo, observamos que, a localização intratorácica ou extratorácica dos órgãos comprometidos pela tuberculose e a associação ou não com tuberculose pulmonar ativa, estão relacionadas à existência de diferenças clínicas relevantes. De acordo com a Classificação II, 33,8% de nossos pacientes tiveram tuberculose exclusivamente extratorácica. Nos dois terços restantes houve comprometimento de estruturas intratorácicas ou de estruturas intratorácicas e/ou extratorácicas com comprometimento pulmonar associado.

Em 95,8% e 82,1%, respectivamente, dos pacientes com tuberculose genitourinária e osteoarticular, foram comprometidos exclusivamente órgãos extratorácicos (Tabela I).

Em outras palavras, quando a localização principal da tuberculose extrapulmonar foi genitourinária ou osteoarticular, dificilmente ocorreu tuberculose intratorácica simultânea. A razão de chance da tuberculose genitourinária ser exclusivamente extratorácica foi 55 superior às demais localizações, enquanto que esta proporção, na tuberculose osteoarticular, foi 11 vezes maior ( $p < 0,0001$ ).

Diferentemente, 84,8% dos pacientes com tuberculose miliar estavam incluídos no grupo de pacientes com tuberculose extratorácica e/ou intratorácica associada à tuberculose pulmonar ativa. A razão de chance da tuberculose miliar estar neste grupo foi 30 vezes do que as demais formas de tuberculose extrapulmonar ( $p < 0,0001$ ).

Outra peculiaridade a ser registrada é a falta de uniformidade dispensada à tuberculose pulmonar ativa associada à tuberculose extrapulmonar. Autores que revisam grandes séries epidemiológicas (FARER et al, 1979; ENARSON et al, 1980; RIEDER et al, 1990), não têm incluído estes pacientes em suas casuísticas, com exceção daqueles casos de tuberculose miliar. No entanto, autores de séries menores (BAYDUR, 1977; CHATERJEE e SUNDAR RAO, 1979; WEIR e THORTON, 1985), que analisam grupos de pacientes portadores de tuberculose extrapulmonar em geral ou localizada, têm enfatizado o comprometimento pulmonar simultâneo, principalmente para explicar a patogênese destes casos.

WEG (1988) considera que, de maneira geral, a incidência da tuberculose extrapulmonar é subestimada porque, com exceção da tuberculose miliar, os sítios extrapulmonares não são relatados quando ocorre comprometimento pulmonar simultâneo.

Optamos por incluir estes casos em nossa casuística porque, em nossa opinião, eles realmente representam formas de doença extrapulmonar associada à tuberculose pulmonar.

## **6.2. COMPROMETIMENTO SIMULTÂNEO E Nº DE ÓRGÃOS ENVOLVIDOS NA TUBERCULOSE EXTRAPULMONAR (RELAÇÃO ENTRE AS CLASSIFICAÇÕES I e II)**

---

Do ponto de vista anatômico, qualquer estrutura ou órgão pode ser comprometido pela tuberculose, isolada ou simultaneamente. Muitas destas localizações são inaparentes, sendo apenas descobertas pela necrópsia o que nos leva a concluir que a exteriorização clínica da tuberculose, muitas vezes, é apenas parte da doença que conseguimos alcançar com nosso diagnóstico.

A realização sistemática de biópsia hepática às cegas, em pacientes portadores de tuberculose pulmonar e extrapulmonar, revela a existência de granulomas (ainda que poucos com necrose caseosa) em 25% e 80% dos casos, respectivamente, mostrando maior envolvimento hepático insuspeitado na tuberculose extrapulmonar do que na pulmonar (KORN et al, 1959; BOWRY et al, 1971). Por outro lado, o comprometimento hepático evidencia formas mais extensas de tuberculose (DIAZ et al, 1988).

Além disto, estudos com tomografia computadorizada (CT) de abdômem ou de tórax são capazes de determinar envolvimento orgânico não esperado, tal como o de linfonodos retroperitoneais e peripancreáticos ou de pequenos focos subpleurais não visualizados em radiografias simples do tórax (HULNICK et al, 1983 e 1985).

Portanto, a análise do comprometimento simultâneo de diversos órgãos, teoricamente deveria passar por sua busca sistemática por meio de biópsias, estudos radiográficos ou necrópsias. Embora os estudos de necrópsia sejam aqueles virtualmente capazes de rastrear todos os órgãos por meio de evidências histológicas, apresentam um vício importante, por abranger obviamente, apenas pacientes que foram a óbito. Por outro lado, rastreamentos sistemáticos não são utilizados rotineiramente, de tal sorte que os relatos clínicos se referem apenas à "porção visível do *iceberg*".

Apesar da importância dessas considerações, nos pareceu válido analisar o comprometimento de diversos órgãos, ainda que os resultados possam não expressar a realidade anatomopatológica de órgãos envolvidos silenciosamente. Em 65,5% dos 293 casos por nós estudados, aparentemente, ocorreu comprometimento de um único órgão (Gráfico 8). Nos demais pacientes houve comprometimento de dois ou mais órgãos e, em alguns desses casos, a extensão real da doença só pôde ser percebida à necrópsia. O pulmão foi o órgão mais freqüentemente comprometido em associação com outras localizações extrapulmonares, sendo o único órgão cujo envolvimento foi pesquisado de modo sistemático. Tuberculose pulmonar ativa foi encontrada em 23,5% de nossos casos. Outros autores têm achado esta associação em percentuais semelhantes, em torno de 20% dos casos estudados por WEIR e THORTON (1985) ou menores, como 8% na série de BAYDUR (1977).

Em nossa casuística houve documentação de comprometimento hepático em apenas 3,3% das vezes, embora este percentual se refira apenas aos pacientes submetidos à biópsia hepática para diagnóstico de tuberculose miliar ou, à necrópsia.



O comprometimento simultâneo de diversos órgãos pela tuberculose mostrou ser diferente, quando analisado de acordo com a localização principal da tuberculose. Além disso, observamos que esse envolvimento simultâneo de órgãos, também foi diferente, dependendo da localização principal da tuberculose. Assim, nas formas pleural, ganglionar e osteoarticular, o envolvimento de um único órgão foi mais comum que o de múltiplos órgãos.

Diferentemente, em apenas 43,3% dos pacientes com tuberculose gastrointestinal e 3% dos pacientes com tuberculose miliar, houve lesão aparente de um único órgão ( $p < 0.0001$ ).

#### **6.2.1. Comprometimento simultâneo e número de órgãos comprometidos na tuberculose extrapulmonar - Classificação I.**

Não existem, na literatura, muitas referências relativas à associação da pleurite tuberculosa com outras formas de tuberculose que não a pulmonar. Na presente série, detectou-se tuberculose pulmonar ativa em apenas 10.7% dos pacientes dos pacientes portadores de *tuberculose pleural*. Em apenas 5% de nossos pacientes foram encontradas, nas radiografia de tórax, lesões com aspecto residual.

Nossos percentuais foram, em parte, similares aos de MARCHIORE et al (1984), que analisando 123 casos de derrame pleural tuberculoso, detectaram lesões pulmonares, compatíveis com doença pulmonar em atividade em 12% das vezes, e lesões com aspecto residual em 39%.

Em casos de tuberculose pleural pós-primária a associação com tuberculose pulmonar ativa é mais elevada, tendo sido encontrada em até 50% dos casos (ANTONISKIS et al, 1990).

Na presente série, em 89,3% das vezes, a tuberculose esteve foi apenas pleural, pertencendo, portanto, ao grupo de pacientes com tuberculose intratorácica. A pleura direita foi comprometida em frequência igual à pleura esquerda. Em apenas 5 dos 122 pacientes com tuberculose pleural, houve comprometimento pleural bilateral.

Diferentemente da tuberculose pleural, as manifestações da **tuberculose abdominal** são muito variadas. O trato gastrointestinal, o sistema linfático, o peritônio e as vísceras sólidas podem sofrer diversos graus de comprometimento, isolado ou simultâneo, com ou sem associação com doença extra-abdominal. Dezesete dos 39 pacientes portadores de tuberculose abdominal, de nossa casuística, tiveram comprometimento intestinal e 22, peritoneal. Estas também têm sido as localizações preferenciais da tuberculose abdominal relatadas em outras séries (GILINSKY et al, 1983; SCHOFIELD, 1985; JAKUBOWSKI et al, 1988) .

Metade de nossos pacientes apresentaram envolvimento das regiões ileocecal e ileo terminal. Outros autores também referem que essa é a região mais freqüentemente comprometida, na tuberculose intestinal (LEWIS e ABYOE, 1975; NOVO e ORAMAS, 1980; JAKUBOWSKI et al, 1988). Fatores locais, como estase aumentada, tecido linfóide abundante, taxa de absorção elevada e maior exposição da mucosa para contato, podem favorecer a invasão bacilar, naqueles casos em que a via oral foi a porta de entrada (BHANSALI, 1977; KASULKE et al, 1981; JAKUBOWSKI et al, 1987).

A tuberculose do colon distal é menos freqüentemente relatada, tendo sido encontrada em apenas dois de nossos pacientes. Retossigmóide, reto e ânus foram comprometidos, cada um deles, em apenas um paciente, respectivamente.

Em trabalho recentemente publicado, JAKUBOWSKI (1988) chama a atenção para o fato de que tuberculose ano-retal pode ser mais freqüente do que o esperado, encontrando-a em igual proporção à tuberculose ileocecal, em um grupo de 33 pacientes com tuberculose intestinal. Não houve, contudo, explicação para esta incidência.

Linfadenite mesentérica foi encontrada em apenas 6 de nossos pacientes, e em todos os 6 casos, a comprovação deste envolvimento foi realizada por meio de cirurgia ou necrópsia. HULNICK et al (1985), estudando 27 pacientes portadores de tuberculose abdominal, através de CT de abdome, detectaram linfonodomegalia em 88,8% dos casos, sendo as localizações peripancreática e mesentérica as mais comuns.

Em 56.4% dos pacientes portadores de tuberculose abdominal, ocorreu comprometimento pela tuberculose de mais de uma estrutura, sendo que a associação mais comum foi com tuberculose pulmonar (38,5%). Em 53.8% das vezes, a tuberculose abdominal, aparentemente, foi unicamente extratorácica.

A tuberculose intestinal é a forma abdominal que mais freqüentemente se associa à tuberculose pulmonar, sendo que 70.6% dos pacientes desta série, com envolvimento intestinal, tinham processo pulmonar ativo. Diversamente, apenas 13.6% dos pacientes com tuberculose peritonal apresentaram tal associação. Diferentemente, BHANSALI (1977), estudando 300 pacientes portadores de tuberculose abdominal, encontrou envolvimento pulmonar ativo em 10% dos casos e lesões cicatriciais em 13%. No entanto, Bhansali não distinguiu a freqüência de tuberculose pulmonar ativa entre seus 196 casos de tuberculose intestinal e 104 casos de tuberculose peritoneal.

Por outro lado, trabalhos que analisam separadamente a tuberculose intestinal (NOVO e ORAMAS, 1980; GILINSKY et al, 1983; FELÍCIO et al, 1991) e a tuberculose peritoneal (SINGH et al, 1969; BORHANMANESH et al, 1972; VYRAVANATHAN e JEYARAJAH, 1980) relatam diferentes freqüências de associação com tuberculose pulmonar, cuja coexistência com a forma peritoneal é menos comum.

A *tuberculose ganglionar* é uma das manifestações extratorácicas mais comuns da tuberculose extrapulmonar. Na tuberculose ganglionar periférica, os linfonodos cervicais são os mais freqüentemente envolvidos (LESTER e JONES, 1956; SUMMERS e MC'NICOL, 1980; BENATAR, 1982).

Em nossos pacientes houve envolvimento da cadeia cervical em 73,5% das vezes, seguindo-se o comprometimento de linfonodos axilares e supraclaviculares. Em cerca de 3/4 dos casos, não foram encontradas outras localizações simultâneas da tuberculose e ainda, nesta mesma proporção, houve envolvimento aparente de uma única cadeia ganglionar.

A associação com tuberculose pulmonar ocorreu em 17,2% das vezes e com tuberculose ganglionar mediastinal em 5,9% das vezes. Lesões compatíveis com sequelas de tuberculose, nas radiografias do tórax, foram vistas em apenas 5,6%.

Alguns autores consideram que a extensão linfática a partir de doença pulmonar contígua explicaria a maior freqüência com que a cadeia cervical é comprometida (GERMAN et al, 1956; CARNEIRO et al, 1977). Além da cadeia cervical qualquer outra cadeia pode ser afetada, sendo que em portadores de SIDA é comum o envolvimento dos linfonodos epitrocleares, axilares e inguinais (HEWLETT JR, 1988).

Em 1967, KENT postulou que a tuberculose ganglionar não deve ser considerada como um processo localizado, mas como uma das facetas de um processo generalizado. Estudando 55 pacientes portadores de tuberculose ganglionar, encontrou radiografias de torax normais em apenas 39% deles. Nos demais, havia tuberculose pulmonar ativa, tuberculose ganglionar mediastinal ou sinais sugestivos de seqüelas. Estes percentuais divergem de publicações mais recentes (NEWCOMBE, 1971; ORD e MATZ, 1974; SUMMERS e MC'NICOL, 1980).

SUMMERS E MC'NICOL (1980) estudando 239 pacientes com tuberculose ganglionar, referiram associação com tuberculose pulmonar em 6,7% das vezes e com tuberculose ganglionar mediastinal em 9,2%.

A *tuberculose miliar* resulta da disseminação hematogênica maciça do bacilo da tuberculose, com conseqüente produção de miríades de granulomas em todo o organismo. Desde a primeira descrição da tuberculose miliar por Bayle, em 1810, discute-se a forma pela qual ocorre essa disseminação (AUERBACH, 1944).

Alguns autores defendem a idéia de que ela se desenvolve a partir de focos de tuberculose pulmonar crônica. Outros, propõem que focos extrapulmonares, localizados predominantemente em linfonodos, são capazes de erodir vasos sangüíneos ou desaguar bacilos diretamente no ducto torácico. Estudos de necrópsia, realizados nas eras pré e pós-quimioterápica, têm demonstrado mudanças nítidas nas freqüências da associação entre tuberculose pulmonar crônica e tuberculose miliar. Séries maiores, da era pré-quimioterápica, mostram que esta associação era encontrada em 60 a 70% dos casos submetidos à necrópsia (AUERBACH, 1944, CHAPMAN e WORTHON, 1946).

Publicações atuais, no entanto, demonstram diminuição importante destes percentuais, os quais tem sido relatados como estando em torno de 20%, nas séries clínicas, e em torno de 40%, nas séries de necrópsia (SLAVIN et al, 1980; MUNT, 1971, ROSENTHAL, 1975).

Em nossa casuística, cerca de metade dos pacientes com tuberculose miliar também foram estudados por meio de necrópsia. Similarmente a outros estudos, a associação com tuberculose pulmonar crônica foi encontrada em 20% dos casos.

Dentre todas as formas de tuberculose, a miliar é a mais apta a comprometer simultaneamente diversos órgãos e, na dependência do número de bacilos lançados na circulação, esta disseminação pode ser maciça e fatal (MAARTENS et al, 1990). A freqüência deste comprometimento, como já foi mencionado antes, varia de acordo com o tipo de estudo realizado e o cuidado na procura sistemática das lesões.

Estudos de necrópsia demonstram que o baço está comprometido em todos os casos e o fígado, em 97% deles (AUERBACH, 1944; SLAVIN et al, 1980). Por ordem de freqüência, ainda são comprometidos os pulmões (86%), a medula óssea (77%), os rins (64%) e as suprrenais (53%). Estes estudos, no entanto, representam achados de pacientes que não resistiram à doença, podendo não refletir a realidade dos que sobreviveram.

Talvez por estas razões, na maior parte das séries clínicas, os autores se referem quase que exclusivamente ao comprometimento pulmonar, hepático, meníngeo, de medula óssea, enfim, daqueles órgãos facilmente alcançados, pelos métodos convencionais, na tuberculose miliar.

Em nossa casuística, embora não houvesse procura sistemática do comprometimento dos diversos órgãos, achados radiográficos, de biópsia e/ou de necrópsia, mostraram que o comprometimento simultâneo de órgãos foi significativamente mais comum na tuberculose miliar do que em outras formas de tuberculose, sendo que, em 66,7% dos casos, havia três ou mais órgãos envolvidos ( $p < 0.0001$ ).

A probabilidade de comprometimento dos pulmões na tuberculose miliar foi quase 30 vezes maior do que nas demais formas de tuberculose, ocorrendo em 85% das vezes. Apenas 15% dos pacientes não apresentaram envolvimento pulmonar associado, e esta frequência foi similar à relatada por outros autores (GRIECO e CHMEL, 1974; GUERRERO et al, 1977).

Diversamente, PROUDFOOT et al (1969), estudando 100 casos de tuberculose miliar, não encontrou lesões pulmonares em 40% deles. Proudfoot denominou esta forma de tuberculose miliar de "oculta ou críptica", chamando a atenção para o fato de que na maioria das vezes ela ocorre em pacientes com mais do que 60 anos de idade.

No presente estudo, dos cinco pacientes nos quais os pulmões não foram comprometidos, apenas um tinha idade próxima aos 60 anos. Fígado, baço e meninges também foram significativamente mais atingidos na tuberculose miliar do que nas outras formas de tuberculose extrapulmonar (Tabela III).

O envolvimento *ostearticular* pela tuberculose é de grande importância em virtude da possibilidade de destruição extensa e de seqüelas definitivas. Essa forma de tuberculose pode comprometer qualquer osso ou articulação periférica, isolada ou simultaneamente (WALDVOGEL et al, 1970).

As lesões vertebrais, que predominaram no passado, atualmente são responsáveis por cerca de metade dos casos (FANCOURT et al, 1985). O envolvimento articular periférico, em geral, é monoarticular, e as articulações mais comumente comprometidas são as sacroilíacas, as coxofemorais e as dos joelhos (ENARSON et al, 1979; MOREIRA et al, 1980; OLIVEIRA et al, 1981; POUCHOT et al, 1988).

Na presente série, 15 pacientes (53,6%) apresentaram comprometimento vertebral, enquanto, que os outros 13 pacientes (46,4%) tiveram tuberculose articular periférica (joelho - 5 casos, quadril - 4 casos, punhos - 3 casos e interfalangeana - 1 caso). A coluna torácica foi comprometida em frequência igual à coluna lombar. Em 100% das vezes ocorreu apenas uma única localização osteoarticular. Outros autores relatam percentuais semelhantes (FANCOURT et al, 1985; POUCHOT et al, 1988).

Em 75% dos pacientes com tuberculose osteoarticular, houve comprometimento de um único órgão, e em 82% das vezes a doença foi exclusivamente extratorácica. Dos 28 pacientes por nós estudados, apenas 3 (10,7%) tiveram evidências de comprometimento pulmonar associado.

Esta frequência é variável na literatura, com um mínimo de 2,9% nos 81 casos analisados por FANCOURT et al (1985) até 43,4% na série de 38 casos relatados por MOREIRA et al (1980). Além da tuberculose pulmonar, observamos associação com tuberculose pleural em dois pacientes e, em um paciente, com tuberculose renal. A tuberculose renal tem sido implicada como uma das possíveis fontes de contaminação osteoarticular, por contigüidade (ALVAREZ e MCCABE, 1984). Em nosso paciente, houve comprometimento do joelho, e neste caso, se houve contaminação articular a partir do foco renal, esta, certamente ocorreu por disseminação hematogênica.

---



Sob a denominação de *tuberculose genitourinária* foram incluídos, em nossa casuística, 13 pacientes com tuberculose urinária e 8 pacientes com tuberculose genital (seis mulheres e dois homens). Essa proporção foi similar à encontrada por SIMONS et al (1977), em uma série de 78 pacientes.

Em nossa casuística, os rins foram comprometidos em 34,4% dos casos de tuberculose genitourinária. A contaminação das vias urinárias ocorreu em 2/3 destes e em apenas um caso houve associação entre tuberculosas renal e genital (próstata). Em todos os nossos pacientes com tuberculose genitourinária, exceto em um deles com tuberculose pulmonar ativa simultânea, a doença foi exclusivamente extratorácica.

A associação entre tuberculose genitourinária e pulmonar ativa tem sido relatada na literatura. CHRISTENSEN, 1974, revisando 102 casos de tuberculose genitourinária, encontrou tuberculose pulmonar ativa em 38% deles. Este percentual diverge do referido por SIMONS et al (1977), que encontraram tuberculose pulmonar ativa em apenas 6,4% de 78 pacientes. Diferentemente de nossa casuística, a presença de sinais radiográficos compatíveis com lesão residual, tem sido mais elevada, estando em torno de 40% (ALVAREZ e MC CABE, 1984; GOKALP et al, 1990).

O grupo de "*outras localizações*" incluiu, principalmente, 5 casos de tuberculose pericárdica e 5 de meningite tuberculosa. A partir daqui, discutiremos apenas estas duas localizações, analisando cada uma separadamente.

A *tuberculose pericárdica* ocorre sempre em associação com tuberculose em outro local do organismo, embora o foco extrapericárdico possa ser silencioso (FOWLER, 1991).

Dos 5 casos de pericardite tuberculosa, apenas um deles apresentou doença exclusiva do pericárdio. Nos outros três houve comprometimento associado de linfonodos, pleura, pulmões ou miocárdio.

A *meningite tuberculosa* é considerada como uma das formas clássicas de tuberculose primária, ocorrendo dentro de seis meses após a infecção primária, predominando em crianças. Nos últimos anos, tem aumentado os relatos de meningite tuberculosa em adultos (ALVAREZ e MCCABE, 1984).

O comprometimento das meninges, fora da tuberculose miliar, pode se dever tanto à reativação de focos antigos, como à contaminação por contigüidade, a partir de osteomielite vertebral, otite média ou mastoidite (MEYERS, 1982).

Três de nossos 5 pacientes com meningite tuberculosa tiveram comprometimento exclusivo de meninges. Nos outros 2 pacientes houve associação com tuberculose pleural e otite tuberculosa, respectivamente.

#### **6.2.2. Comprometimento simultâneo e número de órgãos comprometidos na tuberculose extrapulmonar - Classificação II**

Houve diferenças importantes, com relação ao comprometimento simultâneo de órgãos e o número de órgãos comprometidos, nas localizações extratorácicas, intratorácicas e extratorácicas e/ou intratorácicas associadas à tuberculose pulmonar ativa (Tabela 1).

A maior parte das diferenças relacionadas ao comprometimento simultâneo de diversos órgãos já foi comentada anteriormente, uma vez que esses grupos, em última análise, representam a reunião de casos das diferentes localizações da doença.

Com relação ao número de órgãos comprometidos, observamos que os pacientes com tuberculose extratorácica e/ou intratorácica associada à tuberculose pulmonar ativa, foram aqueles nos quais a doença foi mais extensa, sendo que em 91,3% das vezes houve envolvimento de três ou mais órgãos. Diferentemente, apenas 16,2% e 12,2% dos pacientes dos pacientes com tuberculose extratorácica ou intratorácica, respectivamente, tiveram dois ou mais órgãos comprometidos.

### **6.3. SINTOMAS E SINAIS**

---

Mudanças ocorridas em diversos aspectos da tuberculose, tornaram alguns conceitos ultrapassados e por causa disto a tuberculose deve ser reapresentada como uma "nova doença" (SNIDER JR e ROPER, 1992). Do ponto de vista clínico, a tuberculose extrapulmonar também deve ser reapresentada.

A tuberculose extrapulmonar é uma enfermidade com manifestações clínicas extremamente variadas e nem sempre uniformes (BEYTOUT et al, 1988). Os sintomas são polimorfos e inespecíficos, podendo simular outras doenças (PITLICK et al, 1984). Em muitos dos casos, predominam sintomas de comprometimento dos respectivos órgãos, havendo pouco ou nenhum sintoma constitucional.

"Sintomas clássicos" da tuberculose, tais como sudorese noturna, febre e emagrecimento nem sempre estão presentes, contribuindo, não raramente, para erro diagnóstico. Astenia e febre podem estar ausentes em metade dos casos. Mais do que 1/3 dos pacientes não têm sudorese noturna (SIMON et al, 1977).

Em outros casos, contudo, a dificuldade diagnóstica ocorre, exatamente porque os únicos sintomas apresentados pelos pacientes, são os constitucionais. BÖTTIGER (1962), descreveu cinco casos de tuberculose extrapulmonar (miliar), fatal, não diagnosticada, nos quais, febre de origem obscura foi a principal manifestação clínica. Em nenhum destes casos o diagnóstico foi feito antes da necrópsia.

Além disso, presença de sintomas constitucionais pode sofrer influência significativa da localização principal da tuberculose e também da localização intratorácica ou extratorácica dos órgãos comprometidos. O quadro clínico pode se manifestar de forma abrupta ou insidiosa, com maior ou menor gravidade e a associação destas diferentes possibilidades transforma a tuberculose extrapulmonar em doença proteiforme, constituindo-se muitas vezes enigma diagnóstico.

Todos estes fatores atuam conjuntamente, exigindo grau elevado de suspeita clínica, além de determinar com freqüência retardo ou erro diagnóstico. Estudos recentes, realizados em hospitais-escola dos EUA, mostram que em metade dos casos de tuberculose (pulmonar ou extrapulmonar), internados naqueles hospitais, não tinham este diagnóstico à internação (MCGREGOR, 1975; GREENBAUM, 1980). Não raramente, o diagnóstico só é descoberto à necrópsia (ROBERTS et al, 1971).

Dos 293 pacientes por nós estudados, 83,3% apresentaram pelo menos um sintoma constitucional. Apesar de ser sintoma freqüentemente relatado, febre não foi constatada em cerca de 40% dos pacientes. Outros autores tem relatado febre em percentuais inferiores aos encontrados em nossa casuística (BAYDUR, 1977; WEIR e THORTON, 1985).

Esta diferença pode ser explicada pela não inclusão, em suas séries, de casos de tuberculose pleural. Se excluíssemos de nossa casuística os pacientes com tuberculose pleural, cerca de 60% dos pacientes restantes não apresentariam febre e apenas 42% deles relatariam pelo menos um sintoma constitucional.

Emagrecimento, anorexia e sudorese noturna também foram queixas comuns. Além dos sintomas constitucionais, os respiratórios ocorreram com frequência, sendo encontrados em 57,7% das vezes. A associação com tuberculose pulmonar ativa e o número elevado de casos de tuberculose pleural, podem explicar estes sintomas.

A duração dos sintomas, em nossos pacientes, variou desde poucos dias até muitos anos ( duração máxima de 8 anos), com média de cerca de 7 meses. WEIR e THORTON (1985), também observaram esta variabilidade na duração dos sintomas da tuberculose extrapulmonar, assinalando que os casos de tuberculose osteoarticular são aqueles com maior tempo de evolução.

Além disso, verificamos em nosso estudo, a existência de associação positiva entre a maior ou menor duração dos sintomas e alguns fatores específicos. Assim, nos pacientes com sintomas constitucionais, a duração média dos mesmos foi de 4 meses, enquanto que naqueles em que estas queixas estiveram ausentes, foi de 24 meses ( $p<0.001$ ).

Em pacientes com febre, a persistência dos sintomas foi de 2 meses enquanto que naqueles sem febre, foi de 15 meses ( $p<0.001$ ). A localização principal da tuberculose também foi capaz de influenciar a duração dos sintomas.

No entanto, uma observação mais detalhada deste fator, mostra que as localizações nas quais a duração média dos sintomas foi significativamente menor ou maior, foram aquelas em que sintomas constitucionais e, principalmente febre, estiveram mais ou menos presentes. Assim, as localizações osteoarticulares e genitourinárias foram as que apresentaram períodos mais prolongados de evolução sendo, concomitantemente, aquelas com menor frequência de sintomas constitucionais e febre ( $p < 0.0001$ ).

Estas observações reforçam a idéia de que a presença de sintomas constitucionais e principalmente de febre, alertam o médico e o paciente para a possibilidade da doença (SIMON et al, 1977). Contudo, quando estes sintomas estão ausentes, pode ocorrer retardo tanto na procura de recursos médicos como na resolução do diagnóstico.

Alguns autores (ASHBA e BOYCE, 1972; GUERRERO et al, 1977; BOBROWITZ, 1982; VASQUEZ, 1985) atribuem grande importância à presença de condições predisponentes para a tuberculose e à idade avançada, como agentes modificadores do espectro clínico da doença.

Diversamente, não observamos modificações significativas na sintomatologia ou, na duração dos sintomas de nossos pacientes com estas características. Também não constatamos influência do número de órgãos comprometidos sobre a duração dos sintomas ou sobre o tipo de sintomas apresentados.

Da mesma forma que os sintomas, os sinais na tuberculose extrapulmonar foram variados e em muitas das vezes, refletiram exclusivamente o comprometimento dos diversos órgãos. Na Tabela XII, estes sinais podem ser melhor avaliados.

Adicionalmente, encontramos diferenças significativas na freqüência dos sinais e sintomas de acordo com as diversas localizações principais da tuberculose (Classificação I) e de acordo com a localização intratorácica ou extratorácica dos órgãos comprometidos (Classificação II). Estas diferenças serão consideradas, em detalhe, a seguir.

### 6.3.1. Sintomas e sinais na Classificação I

A *tuberculose pleural*, na maioria das vezes, ocorre como doença aguda sendo que, em apenas um terço dos casos ou menos, se manifesta como doença de evolução crônica (SIBLEY , 1950; LIGHT, 1983). Publicações recentes têm evidenciado que os sinais e sintomas variam de acordo com a forma da pleurite tuberculosa, se primária ou se pós-primária EPSTEIN et al, 1987, ANTONISKIS et al, 1990; SEIBERT et al, 1991).

Pacientes com tuberculose pleural pós-primária tem sintomatologia mais prolongada, enquanto que naqueles com tuberculose pleural primária, a duração dos sintomas é significativamente menor. Apesar de não dispormos de informações suficientes para esta diferenciação, observamos que em nossos pacientes, a duração dos sintomas variou entre um mínimo de 4 dias e um máximo 18 meses, com duração média de 2 meses, a qual foi significativamente menor do que nas demais localizações ( $p < 0.0001$ ).

Em nosso estudo, ficou demonstrado que a tuberculose pleural, do ponto de vista clínico, possui duas características essenciais, que a diferenciam das demais formas da tuberculose extrapulmonar. Primeiro, a quase totalidade (98,4%) dos pacientes apresentou sintomas constitucionais e, entre estes, salientou-se a febre (87,7%).

Segundo, dificilmente um paciente com tuberculose pleural deixou de referir queixas respiratórias, as quais estiveram presentes em 97,5% dos casos (Tabelas V, VI e VII). Assim, a tuberculose pleural foi uma das formas de tuberculose extrapulmonar com apresentação clínica mais característica.

A presença de sintomas constitucionais foi significativamente mais freqüente na tuberculose pleural do que nas demais formas da tuberculose extrapulmonar ( $p < 0.0001$ ). Além disso, pacientes portadores de tuberculose pleural tiveram 27,7 vezes mais chance de apresentar sintomas constitucionais, do que os portadores de outras localizações da tuberculose extrapulmonar. Da mesma forma a probabilidade de aparecimento de febre e emagrecimento foi maior neste grupo de pacientes (RC de 9 e 4,4, respectivamente). Similarmente, outros autores têm relatado freqüências elevadas de sintomas constitucionais nos pacientes portadores de tuberculose pleural (DEUS FILHO et al, 1982; SILVA, 1991).

Os sinais clínicos, na maioria dos pacientes com tuberculose pleural, foram principalmente aqueles relacionados à presença de febre e de derrame pleural. Cerca de 1/3 dos pacientes apresentou taquipnéia, e destes, oito (6,5%) estavam em insuficiência respiratória por volumoso derrame pleural.

Ao contrário da tuberculose pleural, a **tuberculose abdominal** não possui uma síndrome clínica característica, sendo seus principais sintomas aqueles resultantes do processo inflamatório crônico (WALES et al, 1976; ADDISON, 1983). Um alto índice de suspeição deve ser mantido, uma vez que as manifestações clínicas da tuberculose abdominal incluem os quadros de abdome agudo obstrutivo, massas a esclarecer, diarréias crônicas ou dor abdominal (SINGH et al, 1969; DAS et al, 1975; WALES et al, 1976).



Os sintomas podem ser gerais e inespecíficos ou devidos às manifestações locais da doença, variando desde os quadros abdominais agudos, obstrutivos ou perforativos, até manifestações abdominais mais insidiosas tais como dor abdominal, diarreia, hemorragia digestiva ou massa abdominal. Além disto, com freqüência simulam outras condições abdominais (DAGNINI et al, 1977; SEGAL et al, 1981). A doença pode se manifestar agudamente, em poucos dias, ou se desenvolver ao longo de meses ou mesmo anos. DAS et al (1975), estudando 141 casos de tuberculose abdominal, encontraram duração média dos sintomas em torno de seis meses e máxima, de três anos.

Em nossa casuística, observamos duração média dos sintomas em torno de 5 meses e máxima, de três anos. Sintomas inespecíficos constituem um grupo importante de queixas dos pacientes portadores de tuberculose abdominal, tendo sido referidas por 85% de nossos pacientes.

O sintoma constitucional mais comum, em nossa série, foi emagrecimento. A tuberculose intestinal é uma das formas de tuberculose extrapulmonar que mais emagrecem o paciente, o que desvia, com freqüência, a atenção para doenças neoplásicas. Vários fatores contribuem para o emagrecimento nestes casos, entre eles a diarreia, a dor abdominal e os vômitos, nos quadros semioclusivos, os quais consomem os pacientes, podendo levá-los à caquexia (LEWIS e ABIOYE, 1975).

Febre ocorreu em apenas 51.3% da presente casuística, similarmente ao observado por outros autores (BHANSALI, 1977; SHERMAN et al, 1980; GILINSKY et al, 1983). A febre é mais proeminente na tuberculose peritoneal do que na tuberculose intestinal, sendo constatada em 50 a 100 % dos casos de peritonite tuberculosa (HUGHES et al, 1960; SINGH et al, 1969; HUMPHREYS et al, 1980).

Analizando separadamente estes dois subgrupos de pacientes, observamos que febre foi um sintoma encontrado em 72% dos pacientes com tuberculose peritoneal e em apenas 23,5% daqueles com tuberculose intestinal. A frequência da febre na tuberculose intestinal tem sido reportada em 20 a 60,5% dos casos (NOVO e ORAMAS, 1980; GOUVEIA, 1973). Contudo, a febre não é manifestação cardinal da tuberculose entérica. Astenia, anorexia e sudorese noturna foram sintomas menos freqüentemente encontrados na tuberculose abdominal.

A tuberculose intestinal pode ocorrer de três maneiras distintas: 1) forma ulcerativa, decorrente da expansão submucosa dos tubérculos, 2) forma hipertrófica, conseqüente à reação inflamatória fibroblástica intensa na mucosa e submucosa, 3) forma úlcero-hipertrófica (THOENI e MARGULIS, 1979). As manifestações clínicas da tuberculose entérica guardam relação com estas formas anatomopatológicas. Os quadros obstrutivos e a constipação intestinal são característicos da forma hiperplástica, enquanto que diarréia e hemorragia são mais comuns na forma ulcerada. Diarréia ocorreu em um terço de nossos pacientes a exemplo das observações publicadas por outros autores (LEWIS e ABIOYE, 1975, GILINSKY et al, 1983).

No entanto, o sintoma específico mais comum na tuberculose abdominal é a dor, relatada por quase todos os pacientes (BHANSALI, 1977; GILINSKY et al, 1983; SCHOFIELD, 1985). As características da dor dependem do órgão comprometido e da extensão deste comprometimento. Assim, a dor pode ser em cólica, nos casos de oclusão ou subocclusão intestinal, e difusa na tuberculose peritoneal. Pode localizar-se na fossa ilíaca direita ou região periumbilical, ser episódica ou contínua, acompanhar-se ou não de vômitos.

Ao contrário de outras séries (WALES et al, 1976; BHANSALI, 1977; GILINSKY et al, 1985; WEG, 1988), onde dor abdominal ocorreu em até 80% dos casos, apenas 40% de nossos pacientes referiram tal queixa, não tendo sido encontrada explicação razoável para isto.

Pacientes com tuberculose intestinal usualmente têm sinais clínicos mais exuberantes do que aqueles portadores de outras formas da doença, exceto a tuberculose miliar. Palidez cutâneo-mucosa, hipotensão, ascite e desnutrição foram os sinais clínicos mais freqüentemente encontrados na presente casuística.

Palidez cutâneo-mucosa ocorreu em 56.4% de nossos pacientes, proporção esta semelhante à relatada por outros autores (LEWIS e ABIOYE, 1975; NOVO e ORAMAS, 1980). A probabilidade da ocorrência deste sinal foi nove vezes maior ( $p < 0.0001$ ) nos pacientes com tuberculose abdominal, do que nos demais portadores de tuberculose extrapulmonar.

Da mesma forma, hipotensão e caquexia tiveram probabilidade 7 e 10 vezes maior de ocorrer, respectivamente, na tuberculose abdominal do que nas outras localizações ( $p < 0,0001$ ).

Em nossa casuística, observamos que onze dos doze pacientes com tuberculose abdominal e desnutrição tinham tuberculose intestinal, manifestada clinicamente por diarreia.

Diversamente de outras casuísticas (BHANSALI, 1977; GILINSKY et al, 1983), onde massa abdominal tem sido encontrada em até 60% dos casos, esse foi um achado infreqüente em nossos pacientes. A massa abdominal geralmente está situada na fossa ilíaca direita e, em 78% dos casos, corresponde à tuberculose ileocecal hiperplástica (BHANSALI, 1977; HADDAD et al, 1987).

Diferentemente dos pacientes com tuberculose abdominal, a maior parte dos pacientes com **tuberculose ganglionar** foram assintomáticos, exceto pela percepção de aumento indolor do volume do linfonodo. Cerca de 60% de nossos pacientes, procuraram recursos médicos por queixas localizadas.

Apesar de 64,7% destes pacientes apresentarem algum tipo de sintoma constitucional, febre foi um sintoma menos freqüente (44,1%). Metade dos pacientes queixou-se de emagrecimento. Astenia, anorexia e sudore noturna também não foram freqüentes. Os linfonodos geralmente aumentam de volume de forma insidiosa, e em alguns casos podem fistulizar (ORD e MATZ, 1974). Na presente série, a duração média dos sintomas foi de 7 meses. Fistulização ocorreu em apenas dois pacientes.

A **tuberculose miliar** é uma das formas de tuberculose de reconhecimento mais difícil, especialmente quando não existem manifestações clínicas que possam localizá-la (GUERRERO et al, 1977; LARSON et al, 1972). Além disto, em decorrência do envolvimento simultâneo de diversos órgãos, o qual também não segue uma seqüência característica, em geral não existe um padrão especial de apresentação clínica.

Embora astenia, febre, emagrecimento, anorexia e sudorese noturna sejam sintomas comuns na tuberculose miliar, podem estar ausentes em até 1/3 dos casos (BIEHL, 1958; MUNT, 1971). Também são freqüentes os relatos de casos que realçam aspectos inusitados da tuberculose miliar (MURRAY et al, 1978; BRAYDI, 1981; ZIMMERMAN et al, 1981). Outro aspecto enfatizado é a possibilidade de formas de tuberculose miliar sem comprometimento pulmonar. Em muitos destes casos, os sintomas são insidiosos, febre nem sempre está presente e, com freqüência, há confusão com outras doenças (PROUDFOOT et al, 1969; GUERRERO et al, 1977; KRAMER et al, 1990).

Não raramente o diagnóstico da tuberculose miliar é estabelecido apenas pela necrópsia (PROUDFOOT et al, 1969; JACQUES e SLOAN, 1970). GRIECO e CHMEL, 1974, revendo 28 casos de tuberculose miliar, observaram que em 10 deles o diagnóstico não foi levantado antes da necrópsia. A maioria destes pacientes apresentou febre, porém queixas respiratórias e sudorese noturna estiveram presentes em apenas dois deles.

Grieco e Chmel atribuíram o erro diagnóstico à ausência destes fatores clínicos. Por outro lado, o curso clínico da tuberculose miliar é variável, podendo ser insidioso ou abrupto e, nesse último caso, sempre com grande gravidade (PASCULE et al, 1980).

A duração dos sintomas tem sido observada por alguns autores. MUNT (1971) encontrou duração média de 3,9 meses de doença em 69 pacientes, enquanto que BIEHL (1958) constatou 1,8 meses. Em nossos pacientes a duração média dos sintomas foi de 2,5 meses e a máxima, de doze meses.

A apresentação clínica da tuberculose miliar, em nossa casuística, também foi diversificada. A quase totalidade dos pacientes (93,9%) apresentou algum tipo de sintoma constitucional, sendo febre a queixa mais freqüente, embora estivesse ausente em 30% das vezes. Esta freqüência foi similar às relatadas por SLAVIN et al (1980) e BIEHL (1958), porém inferior a de outros estudos, onde esteve presente em 80 a 90% das vezes (MUNT, 1971; GRIECO e CHMEL, 1974; KIM et al, 1990).

Queixas respiratórias, em nossa casuística, foram tão freqüentes quanto as abdominais. Em 15,2% das vezes ocorreram sintomas neurológicos (Tabela IX). Estes sintomas, quando presentes, tem implicações específicas.

BIEHL (1958) encontrou meningite em 11 dos 12 pacientes que se queixaram de cefaléia e MUNT (1971) refere que 5 de 7 pacientes com tuberculose miliar e cefaléia tinham comprometimento meníngeo. Além disto, estes dois autores encontraram, nos pacientes com dor abdominal, comprometimento de peritônio, de linfonodos mesentéricos ou de intestinos.

Nossos pacientes tiveram queixas abdominais diversas, ocorrendo diarreia, dor ou aumento do volume abdominal. Em grande parte destes casos, havia tuberculose abdominal concomitante. Da mesma forma, sintomas e sinais neurológicos foram variados, incluindo cefaléia, déficits focais e distúrbios de consciência. Nestes pacientes ocorreu, com frequência, envolvimento orgânico do sistema nervoso central e principalmente das meninges.

Os sinais clínicos, na tuberculose miliar são múltiplos e inespecíficos. A frequência de alterações ao exame físico é muito variada (Tabela XIX), porém em nossa casuística, taquicardia, febre e palidez cutâneo-mucosa, foram os sinais mais encontrados (Tabela XIII).

Hepatomegalia foi encontrada em cerca de 50% de nossos pacientes, enquanto que cerca de 1/3 dos pacientes apresentou esplenomegalia, percentuais estes acima dos referidos na literatura (MUNT, 1971; GELB et al, 1973).

Além disso, observamos que, nos pacientes com tuberculose miliar, a probabilidade de ocorrência de hepatomegalia e de esplenomegalia foi 14 e 11 vezes maior ( $p < 0.0001$ ), respectivamente, do que nas outras formas de tuberculose extrapulmonar. Outros sinais importantes identificados pelo exame físico foram os de comprometimento do sistema nervoso central (RC de 8.5  $p < 0.0001$ ), principalmente relacionados à presença de meningismo.

**Tabela XIX: Sinais encontrados na tuberculose miliar, em diferentes séries (valores percentuais).**

	Febre	Estert	Taquip	Hepat	Esplen	Inaniç	Sin.N
Kim (1990)	90	50	47	16	13	13	32
Munt (1971)	84.1	46.4	-	36.2	13	66.7	26.1
Gelb (1973)	85	54	-	31	11	-	26.1
Guerreiro(1977)	83	51	-	44	32	-	-
Maarten (1990)	96	72	-	52	15	-	20
Pizzichini	70	30.3	45.7	51.2	36.3	27.3	27.3

Estert = estertores, Taquip = taquipnéia, Hepat = hepatomegalia, Esplen = esplenomegalia, Inaniç = inanição, Sin.N. = sinais neurológicos.

A tuberculose miliar, juntamente com a tuberculose abdominal (intestinal) foram as que mais emagreceram os pacientes. Desnutrição foi observada em 27.3% dos pacientes com tuberculose miliar e destes, 5 estavam caquéticos (RC de 9.1 com  $p < 0.0001$ ). Em 80% dos pacientes com tuberculose miliar que estavam desnutridos ou caquéticos, havia diarreia e lesão intestinal.

A probabilidade de ocorrência de choque, no momento da admissão hospitalar, entre os pacientes portadores de tuberculose extrapulmonar, foi 23 vezes maior naqueles com tuberculose miliar ( $p < 0.0001$ ).

Choque foi encontrado ao exame inicial em 5 de nossos pacientes (15,1%). A ocorrência de choque, na tuberculose miliar, tem sido considerada como parte de doença extensa e pouco reativa. Possivelmente está relacionado à produção de fator de necrose tumoral, induzida por subprodutos do *M. tuberculosis* (AHUJA et al, 1992). Outra explicação para o choque, nestes casos, é a presença de insuficiência supra-renal.

Contrariamente à tuberculose miliar, onde os sintomas são variados, predominando os constitucionais, na **tuberculose osteoarticular**, os sintomas são escassos e pouco específicos (BERNEY et al, 1972; GOLDENBERG e COHEN, 1978; MARTINI et al, 1981; FANCOURT et al, 1985). O mais comum é dor osteoarticular, com ou sem impotência funcional (ALVAREZ e MC CABE, 1984). Outras formas de apresentação incluem distúrbios neurológicos, conseqüentes à compressão de estruturas nervosas e drenagem espontânea de material caseoso através de fístulas justo-articulares. Em nossa casuística, 85,7% dos pacientes queixaram-se de dor óssea ou articular, sendo que 9 dos treze pacientes portadores de tuberculose articular periférica referiram aumento de volume da articulação comprometida.

Em 14,3% dos casos predominaram as manifestações neurológicas, tais como paresias e até mesmo paraplegia, em dois deles. Quando comparada às demais formas de tuberculose extrapulmonar, a presença de febre e sintomas constitucionais na tuberculose osteoarticular, foi significativamente menos freqüente ( $p < 0.0001$ ).

Em 60,7% havia sintomas constitucionais e destes, emagrecimento foi o mais freqüente. Febre esteve ausente em cerca de 80% dos casos. O quadro clínico, na maioria dos casos, evoluiu de forma insidiosa, com duração média das queixas em torno de 24 meses e máxima de 8 anos ( $p < 0,001$ ).

ENARSON et al (1979) revendo 555 casos de tuberculose osteoarticular, encontraram duração média dos sintomas, em torno de 16 meses. Na série de WALKER (1968) a duração média dos sintomas, em 18 pacientes, foi de 12 meses, variando entre 2 meses e 12 anos.



Essa duração prolongada dos sintomas tem sido atribuída à presença pouco significativa de sintomas constitucionais e febre, bem como à ausência de tuberculose pulmonar ativa, em muitos destes casos (BERNEY et al, 1972).

Em algumas publicações tem sido relatada história de trauma local, antecedendo os sintomas, em até 15% das vezes (RIFAT et al, 1979; MOREIRA et al, 1980). Em nossa casuística, apenas dois pacientes (7,1%) referiram tal condição.

Os sinais mais freqüentemente encontrados ao exame físico de nossos pacientes foram sinais locais, relacionados à deformidade ou à inflamação articular, às alterações neurológicas decorrentes de compressão nervosa e à drenagem de secreção através de fistula ( esse último sinal, em 2 casos).

A **tuberculose genitourinária** também se caracteriza por ser pouco sintomática, sendo que as queixas principais são aquelas relacionadas ao envolvimento dos diversos órgãos do trato genitourinário. Disúria, hematúria, dor em flanco, nos casos de tuberculose urinária e esterilidade, amenorréia, ou dor localizada, são sintomas freqüentemente encontrados (SIMON et al, 1977; ALVAREZ e MC CABE, 1984). Além disso, cerca de 1/4 dos pacientes com tuberculose urinária podem ser completamente assintomáticos, tendo sua doença descoberta através de exames de rotina (SIMON, et al, 1977).

Sintomas constitucionais são pouco freqüentes, na tuberculose genitourinária, estando ausentes em 2/3 dos pacientes. Emagrecimento ocorreu em apenas de nossos 26% dos pacientes. Apenas 5% de nossos pacientes (95,7%) apresentaram febre. Sudorese noturna, astenia e anorexia também foram infreqüentes. Além disso, ao exame físico, os sinais não foram expressivos.

SIMON et al (1977) chamam atenção para o fato da tuberculose genitourinária poder evoluir insidiosamente, ao longo de muitos anos, sem ser reconhecida. CHRISTENSEN (1974) relata o caso de um homem em que o diagnóstico de epididimite tuberculosa foi feito apenas após 41 anos de evolução. Na presente série a duração dos sintomas foi consideravelmente mais prolongada do que nas demais localizações, com duração média de 27 meses ( $p < 0.0001$ ). .

Nos pacientes com *pericardite tuberculosa*, além da ocorrência de febre em todos os 5 pacientes, queixas respiratórias foram comuns. FOWLER (1991) analisando 17 pacientes com pericardite tuberculosa encontrou febre em 83% deles e sintomas respiratórios em grande parte dos casos.

Os achados mais freqüentemente encontrados no exame físico destes pacientes foram inespecíficos e relacionados à doença pericárdica. A maioria de nossos pacientes apresentou um ou mais dos seguintes sinais: atrito pericárdico, jugulares engurgitadas, pulso paradoxal, abafamento de bulhas, hepato e esplenomegalia. Estes também têm sido os sinais relatados por outros autores (HAGEMAN et al, 1964; ROONEY et al, 1970; LARRIEU et al, 1980; FOWLER, 1991).

Nos pacientes com *meningite tuberculosa*, cefaléia, febre e letargia são os sintomas mais comumente encontrados (KLEIN et al, 1985). Todos nossos pacientes tinham cefaléia, e febre foi referida por apenas um deles. Diferentemente, OGAWA et al (1987) encontraram febre em 80% de 45 pacientes portadores de meningite tuberculosa. Nestes pacientes, os sinais clínicos mais freqüentes revelam o envolvimento do sistema nervoso central. Na série de Ogawa, sinais meníngeos estavam presentes em 2/3 dos casos e menos do que a metade dos pacientes estava consciente.

---

Todos nossos pacientes, além de sinais meníngeos, apresentaram outras alterações neurológicas, tais como paresias e comprometimento de pares craneanos. Dois pacientes foram admitidos em coma.

### 6.3.2. Sintomas e sinais na Classificação II

Um dos aspectos mais importantes encontrados no presente estudo, porém não explorado em outras casuísticas, foi a relação entre a localização dos órgãos comprometidos pela tuberculose, Classificação II, e a presença de sintomas constitucionais (Tabela X).

Percebemos a existência de uma associação significativa entre manifestações da tuberculose e localização intratorácica ou extratorácica dos órgãos comprometidos, assim como com a presença simultânea de tuberculose pulmonar.

Comparando os três grupos entre si, pudemos observar que praticamente todos os pacientes (96,7%) com *tuberculose intratorácica* apresentaram algum sintoma constitucional e que febre ocorreu em 94,4% das vezes. Além disto, a presença de sudorese noturna foi significativamente maior neste grupo do que nos demais. A probabilidade de aparecimento de febre e sudorese nos pacientes com tuberculose intratorácica foi cerca de 7 e 4 vezes maior ( $p < 0.0001$ ), respectivamente, do que nos demais.

Embora os pacientes deste grupo tivessem duração dos sintomas variando entre 20 dias e 18 meses, a duração média foi de 1.9 mês. O exame físico destes pacientes, na maioria das vezes, mostrou apenas alterações compatíveis com presença de derrame pleural.

Em 94% dos pacientes com tuberculose intratorácica a localização principal da tuberculose foi pleural (a grande maioria) e pericárdica. Portanto, quando houve comprometimento predominante de serosas intratorácicas, dificilmente os pacientes deixaram de apresentar febre ou outros sintomas constitucionais.

Apesar de 2/3 dos pacientes com **tuberculose exclusivamente extratorácica**, apresentarem algum sintoma constitucional, febre ocorreu em apenas 30% dos casos. Emagrecimento foi o sintoma constitucional mais freqüente, sendo encontrado em 40% das vezes. Astenia, anorexia e sudorese noturna não foram sintomas comuns (Tabela XI). Nos pacientes deste grupo predominaram sintomas locais. A doença foi, usualmente, insidiosa, podendo evoluir ao longo de muitos anos. A duração média dos sintomas foi de 16 meses, sendo significativamente mais elevada do que nos outros grupos ( $p < 0.0001$ ).

Nos pacientes com tuberculose exclusivamente extratorácica, predominaram ao exame físico, alterações locais tais como deformidade articular, linfonodomegalia, sinais neurológicos decorrente de compressão nervosa, fistulas etc. Se considerarmos que neste grupo de pacientes estavam a quase totalidade de nossos casos de tuberculose genitourinária ou osteoarticular e muitos dos casos de tuberculose abdominal e ganglionar, entenderemos porque grande parte destes pacientes apresentaram pobreza de manifestações clínicas..

Pacientes com **tuberculose extratorácica e/ou intratorácica associada à tuberculose pulmonar ativa**, tiveram freqüência intermediária de sintomas, situando-se entre os dois extremos clínicos apresentados pelos pacientes com tuberculose exclusivamente intratorácica ou extratorácica.

---

Embora a maioria desses pacientes (89,8%) referisse algum tipo de sintoma constitucional, febre, astenia e anorexia estiveram ausentes em 1/3 dos casos. A maior parte deste grupo de pacientes foi constituída por portadores de tuberculose miliar, abdominal ou pleural. Por isso, as manifestações clínicas dos pacientes com tuberculose pulmonar associada, foi um somatório de sintomas constitucionais e locais, resultando em diversos quadros clínicos. A duração dos sintomas variou desde alguns dias até anos, porém a media foi de 3.6 meses.

Estes pacientes foram aqueles que se apresentaram com maior gravidade. Todos os pacientes que foram a óbito nas primeiras horas após a internação tinham tuberculose extrarácica e/ou intratorácica associada à tuberculose pulmonar ativa. Além disso, todos os pacientes chocados ou caquéticos, estavam neste grupo. A razão de chance de associação entre choque e esses pacientes foi 21 vezes maior ( $p < 0.0001$ ) que nos demais. Insuficiência respiratória, ocorreu em 16 pacientes (RC = 9,  $p < 0.0001$ ). Palidez cutâneo-mucosa foi encontrada em 2/3 das vezes.

#### **6.4. CONDIÇÕES PREDISPONETES ASSOCIADAS**

---

Na presente série, todos os pacientes pertenciam à classe socioeconômica baixa, onde sabidamente as condições de vida são dificultadas por salários inadequados, deficiências nutricionais e condições precárias de moradia. Adicionalmente, em 35% dos 293 pacientes foi encontrada outra condição de risco para o desenvolvimento de tuberculose (Tabela XIV). Destas, as mais freqüentes foram alcoolismo (20%), puerpério/gestação (5,5%), neoplasias (2,4%) e corticoterapia (2,4%).

Nossos percentuais se equiparam aos relatados em outras casuísticas de tuberculose extrapulmonar, onde a presença de condições predisponentes variou entre 26 e 30% (BAYDUR, 1977; WEIR e THORTON, 1985).

O percentual de alcoólatras nas séries de BAYDUR (1977) e de WEIR e THORTON (1985) foi muito pequeno. No entanto, em estudo recente, comparando as características da tuberculose extrapulmonar em portadores e não portadores de SIDA, SHAFER et al (1991) identificaram abuso regular de álcool em 30% de todos seus pacientes.

Acredita-se que condições nutricionais deficientes predisponham ao aparecimento de tuberculose. Poucos são os estudos neste sentido, mas observações em prisioneiros de guerra mostraram aumento da mortalidade por tuberculose na população desnutrida. Adicionalmente, o risco relativo para a infecção tuberculosa, é 2,4 a 4 vezes maior em pessoas com peso abaixo do normal (BLOCH et al, 1989).

Nenhum de nossos pacientes foi submetido à avaliação completa do estado nutricional, sendo considerados desnutridos apenas aqueles com sinais óbvios. Dezesete de nossos 25 pacientes desnutridos estavam caquéticos. Como já foi mencionado anteriormente, em sua maioria, estes pacientes eram portadores de tuberculose abdominal ou miliar (84%).

Mais ainda, em 90% daqueles com tuberculose abdominal e em 80% dos com tuberculose miliar, o intestino estava envolvido e havia diarreia associada. Por causa disso, nestes pacientes, não foi possível determinar com precisão até que ponto desnutrição foi fator predisponente ou efeito da tuberculose.

Embora o defeito imunológico mais característico, atualmente relacionado à tuberculose seja a SIDA, apenas 4 de nossos pacientes foram portadores desta condição. Muito possivelmente esse pequeno número de casos se deve ao fato de que portadores de SIDA não são internados rotineiramente no Hospital de Clínicas.

A presença de condições predisponentes, em nossos pacientes, não influenciou o tipo ou a duração dos sintomas. Sintomas constitucionais e febre, ocorreram em 92,2% e 70%, respectivamente, dos pacientes com essa associação. A duração média dos sintomas foi de 3,6 meses.

SHAFFER et al (1991) encontraram febre em 95% dos pacientes com tuberculose extrapulmonar e SIDA, enquanto que apenas 66% daqueles sem SIDA tiveram estes sintomas. As observações de SHAFFER e as nossas, diferem das de outros autores, que têm atribuído à presença de condições associadas, as dificuldades diagnósticas resultantes da modificação do curso clínico (GUERRERO et al, 1977).

Nos pacientes com condição predisponente, a tuberculose foi mais extensa. Cerca de metade destes pacientes apresentaram mais do que uma localização da tuberculose. Além disto, a mortalidade foi 2 vezes maior do que nos pacientes sem condição predisponente ( $p < 0,0001$ ). A presença de condição predisponente, em nossa casuística, foi diferente nas diversas localizações da tuberculose e também nas localizações intra ou extratorácica dos órgãos envolvidos pela tuberculose .

Nossos pacientes com *tuberculose miliar* tiveram razão de chance 3,3 vezes maior de apresentar condição predisponente, sendo que esta foi encontrada em 60,6% dos casos.

Cerca de 1/3 de nossos pacientes com tuberculose miliar, era alcoólatra. A associação com puerpério foi significativamente maior nestes pacientes, com razão de chance 11 vezes maior de ocorrer na tuberculose miliar ( $p < 0.0001$ ) do que nas outras formas de tuberculose.

A associação de condição predisponente e tuberculose miliar tem sido observada por diversos outros autores (BIEHL, 1958; MUNT, 1971; SAHN, 1974, AARNIALA e TUKIAINEN, 1979). Na maior parte dos estudos, as associações preferenciais têm sido com alcoolismo, corticoterapia e diabetes mellitus (MIGUEL et al, 1991; KIM et al, 1991). A associação com puerpério também foi observada em outras séries (BIEHL, 1958; SAHAN, 1974), tendo sido a segunda condição associada aos 109 casos de tuberculose miliar estudados por MAARTENS et al (1990).

Em 41% de nossos pacientes com *tuberculose pleural* havia uma condição predisponente, sendo alcoolismo a mais freqüente. DUTT et al (1992), analisando 198 pacientes com tuberculose pleural, encontraram condição predisponente em 30% destes. Diabetes, alcoolismo e neoplasias malignas foram as mais comuns. Diferentemente de nossos casos, na casuística de Dutt e cols, 65% dos pacientes tinham idade superior a 65 anos, o que poderia explicar a maior incidência de diabetes e neoplasias.

Cerca de metade dos pacientes com *tuberculose abdominal* apresentaram condição predisponente associada, proporção esta superior à relatada por outros autores (JAKUBOWSKI et al, 1988; WEG, 1988). Similarmente às outras localizações, alcoolismo foi a mais freqüente, ocorrendo em 1/3 de nossos casos. A associação entre tuberculose abdominal e alcoolismo é mais comumente relatada na tuberculose peritoneal.



BURACK e HOLLISTER (1960), encontraram cirrose alcoólica em 20 de 47 pacientes portadores de tuberculose peritoneal. Estes percentuais não foram confirmados em nossos casos.

A presença de condição predisponente foi menor nos pacientes com tuberculosas osteoarticular, ganglionar e genitourinária. Também observamos diferenças significativas na associação entre condições predisponentes e localização intratorácica ou extratorácica da tuberculose.

Apenas 20.2% dos pacientes com tuberculose extratorácica, tiveram esta associação ( $p < 0.0001$ ). Assim, quando a tuberculose genitourinária, a ganglionar e a osteoarticular foram exclusivamente extratorácicas, a associação com condição predisponente para a doença, foi incomum ( $p < 0.0001$ ). Diferentemente, 65.2% dos pacientes com tuberculose extratorácica e/ou intratorácica associada à tuberculose pulmonar ativa, tiveram tal associação ( $p < 0.0001$ ).

## **6.5. ALTERAÇÕES LABORATORIAIS**

---

Em 37,5% dos pacientes da presente série, havia anemia e em 80% a contagem leucocitária total, foi normal. Linfopenia foi a alteração leucocitária mais comum, ocorrendo em 52% de nossos pacientes. Em 70% dos 183 pacientes nos quais foi pesquisado a VHS, esta estava elevada, sendo que em 20% dos casos, acima de 90 mm na 1ª hora. Cerca de 80% de 113 pacientes apresentaram elevação de mucoproteínas. Esses percentuais se equiparam aos WEIR e THORTON (1985), que tem chamado atenção para o fato de que as alterações laboratoriais, na tuberculose extrapulmonar, são pouco expressivas.

A análise das alterações laboratoriais, de acordo com as diferentes localizações da tuberculose extrapulmonar, não mostrou diferenças significativas, exceto na tuberculose miliar (Tabela XVI). As alterações hematológicas, na tuberculose miliar, são bem conhecidas e tem significado controverso (OSWALD, 1963; GLASSER et al, 1970). Anemia de doença crônica, leucopenia e trombocitopenia não são incomuns (CHAPMAN e WORTHON; 1946; CUCIN et al, 1973; PLÁ et al, 1985; MAARTENS et al, 1990). Pancitopenia associada à tuberculose miliar pode ou não refletir doença hematológica subjacente, sendo raramente acompanhada de recuperação destes pacientes (HUNT et al, 1984).

Coagulação intravascular disseminada também ocorre na tuberculose miliar e em geral está associada à síndrome da angústia respiratória do adulto (MILES BRAUN et al, 1991). Cerca de 70% dos pacientes com tuberculose miliar, em nossa casuística, apresentaram anemia e a razão de chance para este tipo de alteração foi 4 vezes maior do que nas demais localizações ( $p < 0.0001$ ). Esses percentuais foram semelhantes aos relatados outras séries (AARNIALA e TUKIAINEN, 1979; PLA et al, 1985). Neutrofilia ocorreu em cerca de 1/3 de nossos casos de tuberculose miliar e linfopenia em 66.7%. Trombocitopenia ocorreu em 15% das vezes e a razão de chance de estar associada à tuberculose foi 23 vezes maior do que às demais localizações. A VHS esteve elevada em 66.7% das vezes, semelhante ao relato de outros autores (PROUDFOOT et al, 1969; MIGUEL et al, 1991).

Também observamos que a presença de anemia variou de acordo com a localização e a associação com tuberculose pulmonar ativa. Esta ocorreu em apenas 22.9% dos pacientes com tuberculose exclusivamente extratorácica e em 37.1% dos pacientes com tuberculose intratorácica.

Diferentemente, nos pacientes com tuberculose intra e/ou extratorácica com envolvimento pulmonar, onde anemia esteve presente em 56.5% das vezes ( $p < 0.0001$ ).

Pacientes com tuberculose exclusivamente extratorácica, em sua maioria, foram aqueles com tuberculose osteoarticular, ganglionar ou genitourinária, onde a presença de alterações laboratoriais é infreqüente (SIMON et al, 1977).

Já os pacientes com tuberculose extratorácica e/ou intratorácica associada à tuberculose pulmonar ativa, foram aqueles com tuberculose abdominal ou miliar, os quais reconhecidamente têm maior freqüência de alterações laboratoriais, ainda que inespecíficas. Leucopenia e neutropenia também foram mais freqüentes nesses pacientes.

Anemia tem sido encontrada em 30 a 70% dos pacientes com tuberculose abdominal. Nestes casos, a VHS está elevada em cerca de dois terços das vezes (WEG, 1988) . Na presente série, pouco mais do que a metade dos pacientes com tuberculose abdominal, tiveram anemia, sendo que a VHS estava elevada em 90% das vezes.

## **6.6. REAÇÃO CUTÂNEA À TUBERCULINA**

---

A reação cutânea à tuberculina foi pesquisada em apenas 137 pacientes, com resposta positiva em apenas 62 (45.2%) deles. Nossa positividade foi acentuadamente menor do que a encontrada em outras publicações onde cerca de 60 a 90% dos pacientes com tuberculose extrapulmonar tem TT positivo (BAYDUR, 1977; WEIR e THORTON, 1985; SHAFFER et al, 1991).

O estudo da frequência do TT negativo, em nossa casuística, não mostrou diferenças entre as resposta de pacientes com condições predisponentes associadas e as daqueles sem esta associação.

Além disso, não observamos diferenças, na resposta ao teste, em pacientes com mais do que 60 anos. No entanto, a interpretação de nossos resultados pode ser duvidosa, porque nenhum de nossos pacientes foi submetido a um segundo teste. Além disso, não tivemos informações seguras sobre o emprego da vacinação pelo BCG.

Por outro lado, observamos que, em todas as formas da tuberculose de nossa casuística, a resposta ao teste foi significativamente menor do que o habitualmente esperado, porém sempre proporcional aos valores referidos na literatura. Este último fato e a não associação dos casos de TT negativo com pacientes idosos ou portadores de outras condições, sugerem que tenha ocorrido falha, em alguma das etapas, na execução do teste em nossos casos.

Em 60% de nossos pacientes com tuberculose genitourinária e em 85,7% dos pacientes com tuberculose ganglionar, respectivamente, a resposta ao TT foi positiva. Diversamente, apenas 9,1% de nossos pacientes com tuberculose miliar foram reatores ao TT.

Essas variações na positividade do TT, de acordo com a localização da tuberculose, também foram observadas por outros autores. Porém em todos os relatos, a positividade ao TT tem sido superior a de nossos pacientes. Na tuberculose ganglionar, na osteoarticular ou na genitourinária, o percentual de resposta positiva ao TT é de 70 a 100 % (ALVAREZ e MC CABE, 1984; DANTAS et al, 1985; POUCHOT et al, 1988).

Na tuberculose miliar a freqüência de positividade da reação varia entre 30 e 60% dos casos em que é pesquisada (CITRON e GIRLING, 1988; KIM et al, 1990; MAARTENS et al, 1990). A negatividade da resposta cutânea à tuberculina, nos casos de tuberculose miliar, tem sido considerada como sinal de mau prognóstico (BIEHL; 1958). Nenhum de nossos pacientes com tuberculose miliar que morreram, tinha TT positivo.

Na tuberculose abdominal 20 a 100% dos pacientes respondem positivamente ao TT, sendo que o percentual é mais elevado nos pacientes com tuberculose peritoneal (BHANSALI, 1977; WEG, 1988; JAKUBOWSKY et al, 1988; SINGH et al, 1969). Diferentemente, SINGH ET AL (1973) encontraram TT positivo, em 100% de 50 pacientes com tuberculose intestinal e JOHNSTON e SANFORD (1961), relatam TT em apenas 44% de seus pacientes com tuberculose peritoneal.

Enquanto que cerca de 100% dos pacientes com pericardite tuberculosa são reatores à tuberculina, na meningite tuberculosa estes percentuais caem para menos do que 50% das vezes (ROONEY et al, 1970; OGAWA et al, 1987; KLEIN et al, 1985).

Na tuberculose pleural, a resposta ao TT pode ser negativa em 30% das vezes, sendo que na maioria dos pacientes, a resposta positivará dentro de 6 a 8 semanas (SAHAN, 1988). Alguns autores tem encontrado resposta positiva entre 60 e 94% dos casos ( ENARSON et al, 1982; DEUS FILHO et al, 1982; EPSTEIN et al, 1987; ANTONISKIS et al, 1990) .

Diversos estudos tem sido realizados para explicar a negatividade do TT, em pessoas híidas com tuberculose pleural confirmada e os resultados ainda são controversos (ROHEBACH e WILLIAMS, 1986).

## **6.7. DIAGNÓSTICO**

---

Apesar de grandes avanços diagnósticos ocorridos nos últimos anos, em todos os setores da medicina, a confirmação da presença de certas formas de tuberculose, e em particular, a miliar, muitas vezes é problemática (LOUDON e SPOHN, 1969; VASQUEZ, 1975). Prova disto é o número crescente de relatos de casos de tuberculose, pulmonar ou extrapulmonar, somente diagnosticados à necrópsia.

Em nossa casuística, quatro dos 30 pacientes que morreram, não tinham suspeita diagnóstica de tuberculose. Em três outros pacientes, o diagnóstico foi levantado somente após resultado de exame histológico.

O declínio da tuberculose nos últimos anos, o manuseio destes doentes em hospitais gerais, a presença de formas atípicas, a pouca ajuda dos exames complementares, a concomitância de outras doenças, o amplo espectro clínico das diferentes formas da tuberculose extrapulmonar, tem sido fatores incriminados na diminuição da acurácia diagnóstica, mesmo em instituições de ensino (SULTAN et al, 1960; HORNE, 1978; GRENBAUM et al, 1980).

Em 1964, SIMPSON e LOWELL relataram 208 pacientes com tuberculose, diagnosticada somente à necrópsia. A revisão deste material, mostrou que 47% dos 117 casos de tuberculose pulmonar ativa eram contagiosos, sendo, em sua maioria, adultos idosos. Cerca de 10% dos casos eram de tuberculose extrapulmonar e estes, ocorreram predominantemente em mulheres jovens e negras. A partir de então, outras publicações levantaram o problema da tuberculose diagnosticada apenas após a morte (EDLIN, 1978; ASHBA et al, 1972; KRAMER et al, 1990; MACKAY e COLE, 1984).

BOBROWITZ (1982), mostrou que 20 de 21 pacientes que morreram com tuberculose não diagnosticada, tinham febre. Cerca de 60% destes pacientes tiveram astenia e confusão mental. Em 80% deles foi realizado TT, cuja resposta foi negativa. Nestes pacientes foram consideradas outras hipóteses diagnósticas. Mais recentemente, KRAMER et al (1990) atribuíram o retardo no diagnóstico de tuberculose, em pacientes portadores de SIDA, a erro no manuseio dos casos, em 84% das vezes.

Um outro aspecto importante do diagnóstico da tuberculose extrapulmonar é o da confirmação bacteriológica da doença por meio de culturas. Essa confirmação ocorre em 60 a 70 % dos casos, variando com o tipo de amostra encaminhada para cultura (BAYDUR, 1977; ALVAREZ e MC CABE, 1984; WEIR e THORTON, 1985).

Em nossa casuística, em apenas 34,1% dos pacientes foi isolado o *M. tuberculosis*. Estes valores estão muito aquém dos percentuais relatados em outras publicações, mas na realidade, não correspondem ao rendimento do método e sim, ao baixo número de vezes em que o exame foi solicitado. Assim, a positividade da cultura para o *M. tuberculosis* foi de 63,7% nos casos em que foi solicitada. Além disso, observamos que dependendo do material encaminhado para cultura a positividade da mesma foi diferente.

Na tuberculose osteoarticular e na genitourinária, o percentual de nossos pacientes com confirmação bacteriológica foi bem mais elevado, sendo de 46,4 e 52,2%, respectivamente. O rendimento da cultura, nos casos em que este exame foi solicitado, foi superior (cerca de 80%), equiparando-se ao encontrado em outras casuísticas (OLIVEIRA et al, 1981; PAUS, 1978; HALD, 1967).

ALVAREZ e MC CABE (1984), também tem se referido a este aspecto. Estudando 103 pacientes portadores de tuberculose extrapulmonar, eles encontraram positividade diferenciada para os exames microbiológicos de acordo com a fonte dos mesmos. Assim, a positividade da cultura de lavado gástrico e/ou escarro foi de 71%, enquanto que a cultura de medula óssea e a urocultura tiveram rendimento menor (Tabela XX).

**Tabela XX: Auxílio diagnóstico de diferentes amostras submetidas à cultura para o *M. tuberculosis*.**

	Alvarez et al, 1984	Shafer et al, 1991	Shafer et al, 1991	Pizzichini
		com SIDA	sem SIDA	
Nº de pacientes	133	199	159	293
escarro/lav. gástrico	71%	91%	75%	60%
líquor	40%	30%	0	100%
medula óssea	50%	67%	60%	-
urina	67%	77%	52%	67,7%
líqu./fragm. pleural	-	91%	83%	80%
líquido ascítico	-	63%	-	40%
secreç./fragm. ósseo	-	-	-	80%
hemoculturas	-	56%	-	-
% de casos positivos	60%	100%	100%	34,1%

lav. = lavado, líqu. = líquido, frag = fragmento, secreç = secreção

SHAFFER et al, (1991) analisaram o rendimento diagnóstico de diversas amostras em 358 pacientes com tuberculose extrapulmonar, confirmada por cultura. Destes, 199 pacientes eram portadores de SIDA e os restantes, portadores apenas de tuberculose extrapulmonar (Tabela XX).



A positividade das outras culturas foi significativamente maior nos pacientes com SIDA e tuberculose do que naqueles apenas com tuberculose extrapulmonar. Além disto ocorreram variações de acordo com o tipo de amostra utilizada. Em nossa casuística, as observações foram semelhantes.

Mais recentemente, tem sido relatado que cerca de 50% dos pacientes portadores de SIDA podem ter hemoculturas positivas para o *Micobacterium tuberculosis* (CHAPMAN et al, 1979; FLORA et al, 1990).

Na grande maioria de nossos casos (65,9%) o diagnóstico foi estabelecido pelo achado de granuloma com necrose caseosa, em amostras de tecidos biopsiados. Outros autores também consideram a presença de granulomas com necrose caseosa como critério diagnóstico (BAYDUR, 1977; ALVAREZ e MC CABE, 1984; WEIR E THORTON, 1985).

Apesar da tuberculose não ser causa exclusiva de granulomas com necrose caseosa, na ausência de outros agentes identificáveis, existe correlação estreita entre este achado histológico e *M.tuberculosis* (ALVAREZ e MC CABE, 1984). Quando o granuloma não tem necrose caseosa a possibilidade de erro é maior (ULBRIGHT e KATZENSTEIN, 1980).

A freqüência do achado de granulomas com necrose caseosa e da cultura positiva do fragmento da biópsia, é dependente da amostra examinada. O significado destes achados pode variar de acordo com o local de onde a amostra foi obtida (CHATERJEE e SUNDAR RAO, 1979).

Assim por exemplo, na tuberculose pleural, a biópsia pleural é extremamente útil em estabelecer o diagnóstico porque, a demonstração de granuloma com necrose caseosa, dificilmente será devida à outra causa que não a tuberculose (LIGTH, 1983).

Contudo, a histologia pleural é diagnóstica em apenas 70% dos pacientes. LEVINE et al (1970) demonstraram que o rendimento da biópsia pleural pode ser aumentado, se o fragmento de pleura for encamianhado para cultura. Levine et al encontraram 47,6 e 76% de positividade, nas culturas do líquido e do fragmento pleural, respectivamente. O rendimento aumentou para 95% quando associou-se cultura do fragmento pleural ao exame histológico.

Estas observações foram confirmadas, posteriormente, por outros autores (MAARTENS e BATEMAN, 1991; KUMAR et als, 1981). Em nossa casuística, 91% dos pacientes com tuberculose pleural, tiveram diagnóstico estabelecido por biópsia. Cultura do fragmento pleural foi realizada em apenas 68 pacientes. Nestes, a positividade da cultura do fragmento foi de 51,6%.

Em nossa casuística, a positividade das culturas, na tuberculose abdominal, foi bem inferior ao relatado na literatura. Na tuberculose abdominal, a positividade das culturas e da histologia depende de a amostra estudada ser intestinal, peritoneal ou linfonodos mesentéricos.

SINGH et al (1973) consideram de grande importância o exame de linfonodos satélites às lesões intestinais, uma vez que este procedimento pode aumentar a positividade dos resultados. Eles encontraram cultura positiva de fragmento de tecido em apenas 14,8% de 50 pacientes com tuberculose intestinal.

Diferentemente, a positividade das culturas, na tuberculose peritoneal é mais elevada, variando entre 25 e 100% dos casos (BATTERSKY, 1967; SINGH et al, 1969; ALVAREZ e MC CABE, 1984).

O achado de granulomas com necrose caseosa é de particular importância na tuberculose miliar, onde a confirmação microbiológica não pode ser aguardada. Nestes pacientes, o achado de granulomas com necrose caseosa no baço, no fígado e no parênquima pulmonar, são de grande auxílio diagnóstico (HEINLE et al, 1965; ALVAREZ e MC CABE, 1984).

Na série relatada por MAARTENS et al (1990) a positividade da biópsia de medula óssea foi de 86% e, da hepática, de 100%. Outros autores tem encontrado percentuais menores (ALVAREZ e MC CABE, 1984; KIM et al, 1990). Em nossa casuística, a positividade da biópsia de medula óssea foi de 55,4% enquanto que, da biópsia hepática foi de 90%.

## **6.8. MORTALIDADE**

---

Trinta pacientes (10.2%) de nossa série, morreram, sendo que em 90% destes, a causa da morte foi a tuberculose. A mortalidade na tuberculose extrapulmonar tem sido relatada como estando em torno de 10 e 15% (BAYDUR, 1977; ALVAREZ e MC CABE, 1984).

As duas causas mais importantes de óbito na tuberculose são a inefetividade terapêutica e o retardo no diagnóstico (SUDRÉ et al, 1992). Curiosamente, em países desenvolvidos e com disponibilidade de alta tecnologia diagnóstica, cerca de 20 a 50% dos pacientes que morrem por tuberculose, não têm sido diagnosticados em vida (CITRON e GIRLING, 1988). Nestes países, devido a maior proporção da doença em pacientes idosos, outras condições concomitantes podem ser a causa do óbito, e não apenas tuberculose.

DAVIS JR et al (1985) analisando 41 pacientes com tuberculose ativa que morreram, observaram que apenas 49% dessas mortes pôde ser atribuída à tuberculose. Contudo, 68.3% de seus pacientes tinham idade superior a 50 anos, onde problemas associados, principalmente cardiovasculares, são mais comuns. Estes percentuais podem ser mais elevados na dependência da forma da tuberculose extrapulmonar. Assim por exemplo, a mortalidade na tuberculose miliar e abdominal tem sido referida como sendo cerca de 20 % (BHANSALI, 1977; MUNT, 1971; HADDAD et al, 1987; KIM et al, 1990).

Em nossa casuística, a mortalidade nesses dois grupos de pacientes foi mais elevada, sendo de 45.4% e 30.8%, (RC = 13.6 na tuberculose miliar e 5.8 na abdominal) respectivamente. As razões para essa diferença são difíceis de ser avaliadas, principalmente pelo fato de que os autores mencionados não forneceram maiores informações sobre a causa mortis.

Na presente série, não foram detectadas diferenças estatisticamente significativas entre os pacientes que foram a óbito e os que sobreviveram, no que diz respeito a idade, sexo, frequência de sintomas constitucionais e duração dos sintomas (Tabela XVII). No entanto, 76,7% dos pacientes que morreram, eram portadores de condição predisponente para a tuberculose ( $p<0.0001$ ). Nestes pacientes a razão de chance para o óbito foi 2.3 vezes maior do que nos demais ( $p<0.0001$ ).

Além disso, os pacientes que morreram, foram aqueles portadores de formas extensas da doença, os chocados, os caquéticos e os anêmicos. Adicionalmente, a ocorrência de óbito, nos pacientes com tuberculose pulmonar ativa, foi significativamente mais elevada do que nos pacientes sem essa associação (RC=19,3  $p<0.0001$ ). Pacientes chocados, tiveram razão de chance 79.7 vezes maior de morrer (Tabela XVII).

## **7.CONCLUSÕES**

---

7.

## **CONCLUSÕES**

---

Os resultados da presente análise permitiram algumas conclusões, sobre nossos pacientes, que diferem, em certos aspectos, de estudos previamente relatados:

1. A tuberculose extrapulmonar, em nossa casuística, predominou em adultos jovens com idade inferior a 40 anos, sendo mais comum em homens, na proporção de 2:1.
2. A localização mais freqüente da tuberculose extrapulmonar na presente série, a exemplo do que ocorre no Brasil, foi a tuberculose pleural, responsável por quase metade dos casos,
3. O envolvimento simultâneo de diversos órgãos e o número de órgãos comprometidos na tuberculose extrapulmonar variaram com a forma da doença e com a localização intratorácica ou extratorácica dos órgãos comprometidos.

4. Na tuberculose pleural, a doença foi predominantemente intratorácica, havendo associação com tuberculose em outras localizações em apenas 12.3% dos casos. Diferentemente, 56.7% dos pacientes com tuberculose intestinal e 97% dos pacientes com tuberculose miliar tiveram mais do que um órgão envolvido pela doença ( $p<0.001$ ) e nestes pacientes e a localização dos órgãos comprometidos pela tuberculose, em geral foi intratorácica e extratorácica, com envolvimento pulmonar freqüente.
5. Em 95.6% dos casos de tuberculose genitourinária e em 82.1 % dos casos de tuberculose osteoarticular a localização dos órgãos comprometidos pela tuberculose foi exclusivamente extratorácica.
6. Apenas 16.2% dos pacientes, com tuberculose extratorácica, tiveram comprometimento de dois ou mais órgãos. Diversamente, 52.2% dos pacientes com tuberculose extrapulmonar associada a comprometimento pulmonar, tiveram localização da doença em três ou mais órgãos ( $p<0.0001$ ).
7. A freqüência de sintomas constitucionais na tuberculose extrapulmonar, contrariamente ao relatado na literatura, não sofreu influência da idade, de condições predisponentes associadas ou do número de órgãos envolvidos.
8. A presença da tuberculose nos diferentes órgãos e a localização desses órgãos, dentro ou fora do tórax, afetaram significativamente as características clínicas da doença.
9. Quando a tuberculose extrapulmonar comprometeu serosas intratorácicas, dificilmente os pacientes deixaram de apresentar os chamados "sintomas clássicos" da tuberculose, tais como febre e sudorese noturna ( $p<0.0001$ ).

10. Na tuberculose extrapulmonar exclusivamente extratorácica, principalmente na genitourinária e na osteoarticular, a presença de sintomas constitucionais foi incomum ( $p<0.0001$ ).
11. Pacientes com tuberculose extrapulmonar associada à tuberculose pulmonar ativa tiveram frequência variável de sintomas constitucionais, sem características peculiares. No entanto, do ponto de vista de comprometimento sistêmico, foram doentes graves, com numerosas alterações semiológicas ( $p<0.0001$ ).
12. A duração dos sintomas na tuberculose extrapulmonar, variou desde poucos dias até muitos anos. Este período sofreu influência direta da presença ou da ausência de sintomas constitucionais. Pacientes com febre, tiveram evolução mais aguda enquanto que nos afebrís, a duração dos sintomas foi mais prolongada.
13. A desnutrição e principalmente a caquexia, em pacientes portadores de tuberculose miliar ou tuberculose abdominal, indicaram a possibilidade de comprometimento intestinal, na grande maioria dos casos ( $p<0.0001$ ).
14. Óbito ocorreu em 10.2% de nossos casos. A mortalidade foi maior nos pacientes com tuberculose extratorácica ou intratorácica associada à tuberculose pulmonar ativa, mais especificamente nos pacientes com tuberculose miliar ou abdominal ( $p<0.0001$ ). O óbito, nesses casos, não foi influenciado por idade, sexo, frequência dos sintomas constitucionais e duração dos sintomas ( $p>0.05$ ). Contudo, 76.7% dos pacientes que morreram eram portadores, ao menos de uma condição predisponente para a tuberculose ( $p<0.0001$ ).



15. A classificação dos pacientes, de acordo com a localização principal da tuberculose (Classificação I) e com a localização dos órgãos comprometidos pela doença (Classificação II), permitiu compreender que as chamadas manifestações "clássicas" da doença estarão ausentes em muitos pacientes, sem contudo, serem atípicas, representando na verdade, uma das muitas facetas clínicas da tuberculose extrapulmonar.

## **8. ABSTRACT**

---

8.

**ABSTRACT**

---

The purpose of this study was to determine the clinical and laboratory characteristics, diagnostic methods, and prognostic variables in adult patients with extrapulmonary tuberculosis. The diagnostic criteria included the demonstration of the bacillus by means of culture or bacterioscopy and/or by the presence of granuloma with caseous necrosis in tissue examination. Two hundred and ninety three patients admitted to the University Hospital of the Federal University of Paraná, between January of 1976 and December of 1990, met the diagnostic criteria and were retrospectively reviewed. There were 180 males and 113 females. The median age was  $35.9 \pm 15.4$  years (range 14 - 77 years). The main localization of the disease was pleural in 122 patients, abdominal in 39 patients, lymph nodal in 33 patients, osteoarticular in 28 patients, genitourinary in 23 patients, and other sites in 14 patients. Ninety nine patients had tuberculosis exclusively extrathoracic. One hundred and twenty five patients had intrathoracic tuberculosis, associated or not with extrathoracic disease, but without pulmonary involvement. In 66 patients active pulmonary tuberculosis was present.

In conclusion, the clinical manifestations of extrapulmonary tuberculosis are significantly affected by the main localization of the disease and by the presence of intra or extrathoracic involvement. On the other hand, age, number of sites involved or associated diseases, did not significantly influenced the clinical manifestations. Therefore, the so-called "classical" manifestations of the disease will be absent in the great majority of cases, without being atypical, but rather one of its many clinical facets.

## **9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

9.

---

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

- AARNIALA, B.G., TUKIAINEN, P. – Miliary tuberculosis. *Acta Med. Scand.*, 206:417-422, 1979.
- ADAMS, H.G., JORDAN, C. – Infections in the alcoholic. *Med. Clin. North Am.*, 68(1):179-200, 1984
- ADDISON, N. V. – Abdominal tuberculosis - a disease revived. *Ann. Royal Coll. Surg. Engl.*, 65:105-111, 1983.
- AHUJA, S. S., AHUJA, S. K., PHILPS, K. R., THELMO, W., HILL, A. R. – Hemodynamic confirmation of septic shock in disseminated tuberculosis. *Crit. Care Med.*, 20(6):901-903, 1992.
- ALVAREZ, S., MC CABE, W. R. – Extrapulmonary tuberculosis revisited : A review of experience at Boston City and others hospitals. *Medicine*, 63(1):25-55, 1984.
- AMERICAN THORACIC SOCIETY. – Diagnostic standards and classification of tuberculosis and other mycobacterial diseases (14<sup>th</sup> edition). *Am. Rev. Respir. Dis.*, 123:343-358, 1981
- AMERICAN THORACIC SOCIETY. – Diagnostic standards and classification of tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 142:725-735, 1990.
- AMERICAN THORACIC SOCIETY. – The tuberculin skin test. A statement by the Committee on diagnostic skin testing. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 104:769-775, 1971.
- ANDREW O.T., SCHOENFELD, P.Y., HOPEWELL, P.C., HUMPHREYS, M. H. – Tuberculosis in patients with end-stage renal disease. *Am. J. Med.*, 68:59-65, 1980.
- ANTONISKIS, D., AMIN, K., BARNES, P.F. – Pleuritis as a manifestation of reactivation tuberculosis. *Am. J. Med.*, 89:447-450, 1990.
- ARZABE, R. A., MACHADO, I. V., FERNANDES, B., BLANCA, I., RAMIREZ, R., BIANCO, N.E. – Cellular immunity in current active pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 143:496-500, 1991.
- ASHBA, J.K., BOYCE, J.M. – Undiagnosed tuberculosis in a general hospital. *Chest* 61(5):447-451, 1972.
-

- AUERBACH, O. – Acute generalized miliary tuberculosis. *Am. J. Path.*, 20:121-136, 1944.
- AUERBACH, O. – The natural history of the tuberculous pulmonary lesion. *Med. Clin. North Am.*, 43:239-251, 1959.
- BARBOSA, P. R., DALCOMO, M., DE PAULA, S. G. – Tuberculose. *Projeto RADIS*, Tema 3.1, 1982.
- BATES, J. H. – Diagnosis of tuberculosis. *Chest*, 76(6):757-763, 1979.
- BATES, J. H. – Tuberculosis: susceptibility and resistance. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 125(3):20-24, 1982.
- BATTERSKY, C. – Peritoneal tuberculosis. *Br. J. Surg.*, 54(5):389-396, 1967.
- BAYDUR, A. – The spectrum of extrapulmonary tuberculosis. *West. J. Med.*, 126:253-262, 1977.
- BENATAR, S.R. – Tuberculosis in the 1980's with particular reference to South Africa. *S. Afr. Med. J.*, 62:359-364, 1982.
- BERGER, H.W., MEJIA, E. – Tuberculous pleurisy. *Chest*, 63(1):88-92, 1973.
- BERNARDO, J. – Tuberculosis: a disease of the 1990s. *Hosp. Pract.*, 195-222, 1991.
- BERNEY, S., GOLDSTEIN, M., BISHKO F. – Clinical and diagnostic features of tuberculous arthrits. *Am. J. Med.*, 53:36-42, 1972.
- BETHLEM, N., SOUZA, G.R.M., BETHLEM, E.P., SILVA, W.A.E. – SIDA/AIDS e tuberculose no Brasil. *Arq. Bras. Med.*, 64(1):28-32, 1990.
- BEYTOUT, J., PETIT, M.F., FARRET, F., CHEMINAT, J.C., SIROT, J., LA GUILLAUMIE, B., REY, M. – Place actuelle de la tuberculose extrapulmonaire em pathologie hospitalière. *Sem. Hôp. Paris*, 64(28):1899-1906, 1988.
- BHANSALI, S.K. – Abdominal tuberculosis. Experience with 300 cases. *Am. J. Gastr.*, 67:324-337, 1977.
- BIEHL, J.P. – Miliary tuberculosis: a review of sixty eight adult patients admitted to a Municipal General Hospital. *Am. Rev. Tuberc. Pulm. Dis.*, 77: 605-622, 1958.
- BLAIR, E.B., BROWN, G.L., TULL, A.H. – Computer files and analysis of laboratory data from tuberculosis patients. II. Analyses of six years data on sputum specimens. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 113: 427-432, 1976.
- BLOCH, A.B., RIEDER, H.L., KELLY, G.D., CAUTHEN, G.M., HAYDEN, C.H., SNIDER JR., D.E. – The epidemiology of tuberculosis in the United States. Implications for diagnosis and treatment. *Clin. Chest Med.*, 10(3):297-313, 1989.

- BOBROWITZ, I.D. – Active tuberculosis undiagnosed until autopsy. *Am. J. Med.*, 72:650-658, 1982.
- BORHANMANESH, F., HEKMAT, K., VAEZZADEH, K., REZAI, H.R. – Tuberculous peritonitis. Propective study of 32 cases in Iran. *Ann. Intern. Med.*, 76:567-72, 1972
- BÖTTIGER, L.E., NORDESTAM, H.H., WESTER, P.O. – Disseminated tuberculosis as a cause of fever of obscure origin. *Lancet* 1: 19, 1962.
- BOWRY, S., CHAN, C.H., WEISS, H., KATZ, S., ZIMMERMAN, J.H. – Hepatic involvement in pulmonary tuberculosis. Histological and functional characteristics. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 101:941-948, 1971.
- BRAYDI, J., POTHEL, A.S., AMRA, S. – Miliary tuberculosis presenting as adrenal failure. *Canad. Med. Ass. J.*, 124:748-751, 1981.
- BROWN, L., EAGAN, J.T. – Alcohol and tuberculosis. *Am. Rev. Tuberc. Pulm. Dis.*, 27:217-246, 1933
- BRUDNEY, K., DOBKIN, J. – Resurgiment tuberculosis in New York. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 144:745-749, 1991.
- BURACK, W.R., HOLLISTER, R.M. – Tuberculous peritonitis. A study of forty seven proved cases encontered by a general medical unit in twenty five years. *Am. J. Med.*, 28:510-523, 1960.
- CAMERON, S.J., – Tuberculosis and the blood: a special relationship? *Tubercle*, 55(1):55-72, 1974.
- CARNEIRO, A.J., ANDRADE, E.M., SANTIAGO, A.C., GUIMARÃES, N.M., ANDRADE, G.N.A., COUTINHO, Z.P. – Tuberculose ganglionar periférica. *Tisio-Pneu.*, 9(1):113-131, 1977.
- CHAISSON, R.E., SLUTKIN, G. – Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection. *J. Infect. Dis.*, 159(1):96-100, 1989.
- CHANG, C.F. – Genitourinary tuberculosis infection. In: Lapidis, J., (Ed.) - *Fundamentals of Urology*. New York, W. B. Saunders Comp., 1976. p.295-301.
- CHAPARAS, S.D. – Immunity in tuberculosis. *Bull. World. Health Org.*, 60(4):447-462, 1982.
- CHAPMAN, C.B., WHORTON, M. – Acute generalized miliary tuberculosis in adults. A clinicopathological study based on sixty three cases diagnosed at autopsy. *New Engl. J. Med.*, 235(8):239-248, 1946.
- CHAPMAN, M., MURRAY, R.O., STOKER, D.J. – Tuberculosis of bones and joints. *Sem. Roetgn.*, 14(4):266-282, 1979.

- CHATERJEE, P.K., SUNDAR RAO, C.H. – Non-pulmonary tuberculosis with special reference to pathological aspects. *J. Ind. Med. Ass.*, 72(1):245-248, 1979.
- CHRISTENSEN, W.I. – Genitourinary tuberculosis: review of 102 cases. *Medicine*, 53(5):377-390, 1974.
- CITRON, K.M. – Trends in tuberculosis. *Postgrad. Med. J.*, 60:187-193, 1984.
- CITRON, K.M., GIRLING, D.S. – Tuberculosis. In: Weatherall, D.J., Ledingham, J.G.G., Warrel, D.A. (Eds.) – *Oxford Textbook of Medicine*, vol. I, 2nd ed. London, Oxford Med. Publ., 1988. p 5.278-5.299.
- COLLINS, F.M. – The immunology of tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 125(3): 42-49, 1982.
- COMSTOCK, G.W. – Epidemiology of tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 125(3):8-15, 1982.
- COMSTOCK, G.W. – False tuberculin test results. *Chest*, 68(3S):465-469, 1975.
- CRYSTAL, R.G. – Alveolar macrophages. In: Crystal, R.G., West, J.B. (Eds.) – *The Lung: Scientific Foundations*. New York, Raven Press Ltd., 1991. p.527-538.
- CUCIN, R.L., COLEMAN, M., ECKARDT, J.J., SILVER, R.T. – The diagnosis of miliary tuberculosis: utility of peripheral blood abnormalities, bone marrow and liver needle biopsy. *J. Chron. Dis.*, 26:355-361, 1973.
- DAGNINI, G., GAZZOLA, G.C., ZOTTI, S., CALDIRONI, M.U.V., ABRAHAMSOHN, C. – Problemi attuali nella diagnosi della peritonite tubercolare. *Miner. Diet. Gastr.*, 23:161-166, 1977.
- DANIEL, T.M. – Circulating immune complexes in tuberculosis. (Editorial) *Am. Rev. Respir. Dis.*, 134:199-200, 1986.
- DANNENBERG JR., A.M. – Macrophages in inflammation and infection. *N. Engl. J. Med.*, 293:489-493, 1975.
- DANNENBERG JR., A.M. – Pathogenesis of pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 125(3):25-30, 1982.
- DANNENBERG JR., A.M., TOMASHEFSKI JR., J.F. – Pathogenesis of pulmonary tuberculosis. In: Fishmann, A.P., (Ed.) – *Pulmonary Diseases and Disorders*. 2nd ed., vol 3. New York, McGraw Hill Books Comp. 1988. p.1821-1842 .
- DANTAS, W., BONNASSIS, J.B., CHTERPENSQUE, A., MODESTO, M.H., SOUZA, I.V. – Tuberculose entérica. *Arq. Cat. Med.*, 14(1):63-67, 1985.
- DANTZKER, D.R., STEINBERG, H. – Pulmonary medicine. *JAMA*, 268(3):405-407, 1992.



- DAS, P., KUMAR, P., GUPTA, C.K., INDRAYAN, A. – Clinical patterns of abdominal tuberculosis. *Am. J. Proct.*, 4:75-86, 1975.
- DAVIES JR, C.E., CARPENTER, J.L., MCALLISTER, K., MATTHEWS, J., BUSH, B.A., OGNIBE, A.J. – Tuberculosis: cause of death in antibiotic era. *Chest*, 88(5):726-729, 1985.
- DAVIES, B.H. – Infectivity of tuberculosis. (Editorial) *Thorax*, 35:481-482, 1980.
- DE COCK, K.M., GNAORE, E., ADJORLOLO, G., MILES BRAUN, M., LAFONTAINE, M.F., YESSO, G., BRETTON, G., COULIBALY, I.M., GERSHY-DAMET, G.M., BRETTON, R., HEYWARD, L.W. – Risk of tuberculosis in patients with HIV1 and HIV2 infections in Abidjan, Ivory Coast. *Brit. Med. J.*, 302:496 - 499, 1991.
- DESILVA, M., TILTON, R.C. – Tuberculosis peritonitis. A review of the literature. *Conn. Med.*, 42(8):493-497, 1978.
- DEUS FILHO, A., AGUIAR, A.S.A., BEPPU, O.S., AFONSO, J.E., JARDIM, J.R.B. – Derrame pleural tuberculoso. Considerações clínicas sobre 120 pacientes. *Nouv. Presse Med. (ed bras)*, 1:339-345, 1982
- DIAZ, J.D.G., HERRUZO, J.A.S., RUIZ-DELGADO, F.C., DIAZ, J.R., VALES, J.M.G., NAVAS, F.A. – Tuberculosis hepática: estudio de 40 casos: Aspectos clinicobiológicos, morfológicos e bacteriológicos. *Rev. Clin. Esp.*, 182:261-266, 1988.
- DORKEN, E., GRZYBOWSKI, S., ALLEN, E.A. – Significance of the tuberculin test in the elderly. *Chest*, 92(2):237-240, 1987.
- DUTT, A.K., MOERS, D., STEAD, W.W. – Tuberculous pleural effusion: 6 month therapy with isoniazid and rifampicin. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 145:1429-1432, 1992
- EDLIN, G.P. – Active tuberculosis unrecognised until necropsy. *Lancet*, 1:650-652, 1978.
- EDWARDS, D., KIRKPATRICK, C.H. – The immunology of mycobacterial diseases. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 134:1062-1071, 1986.
- EDWARDS, P.A. – Tuberculin negative? (Editorial). *New. Engl. J. Med.*, 286:373-374, 1972.
- ELLNER, J.J. – Pleural fluid and peripheral blood lymphocyte function in tuberculosis. *Ann. Intern. Med.*, 89(6):932-933, 1978.
- ENARSON, D.A., ASHLEY, M.J., GRZYBOWSKI, S., OSTAPKOWICZ, E., DORKEN, E. – Non respiratory tuberculosis in Canada. Epidemiologic and bacteriologic features. *Am. J. Epidem.*, 112 (3) :341-351, 1980.
- ENARSON, D.A., DORKEN, E., GRZYBOWSKI, S. – Tuberculous pleurisy. *Can. Med. Assoc. J.*, 126:493-495, 1982.

- ENARSON, D.A., FUJII, M., NAKIELNA, E.M., GRZYBOWSKI, S. – Bone and joint tuberculosis: a continuing problem. *Can. Med. Assoc. J.*, 120:139-145, 1979.
- EPSTEIN, D.M., KLINE, L.R., ALBELDA, S.M., MILLER, W.T. – Tuberculous pleural effusion. *Chest*, 91(1):106-109, 1987.
- FANCOURT, G.S., EBDEN, P., GARNER, P., COOKSON, J.B., WALES, J.M., STOYLE, T.F. – Bone tuberculosis: results and experience in Liecestershire. *Br. J. Dis. Chest*, 80:265-272, 1985.
- FARER, L.S., LOWEL, A.M., MEADOR, M.P. – Extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Am. J. Epidem.*, 109 (2) :205 - 219, 1979.
- FELÍCIO, F., D'ACAMPORA, A.J., BAUER, O., SANTOS, J.M., CORREA, M.B., HEINZEN, R.P.S. – Tuberculose ano-retal. *Arq. Cat. Med.*, 20(2/3):109-112, 1991.
- FEREBEE, S.H., MOUNT, F.N. – Evidence of booster effect in serial tuberculin testing. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 88:118-119, 1963.
- FEREBEE, S.H., MOUNT, F.N., MURRAY, F.G., LIVESAY, V.T. – A controlled trial of isonlazid prophylaxis in mental institutions. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 88:161-175, 1963.
- FITZGERALD, J.M., GRZYBOWSKI, S., ALLEN, E.A. – The impact of human immunodeficiency virus infection on tuberculosis and its control. *Chest*, 100:191 - 200, 1991.
- FLORA, G.S., MODILEVSKY, T., ANTONISKIS, D., BARNES, P.F. – Undiagnosed tuberculosis in patients with human deficiency virus infection. *Chest*, 98:1056-1059, 1990.
- FORSSNER, H.J., SUNDELL, C., KJELLIN, G. – Les relations entre l'état de gestation et la tuberculose. *Acta Gynecol. Scand.*, 3:256-285, 1925.
- FOWLER, N.O. – Tuberculous pericarditis. *JAMA*, 266(1):99-103, 1991.
- FRASER, G.F., PARÉ, J.A.P., PARÉ, P.D., FRASER, R.S., GENERAUX, G.P. – Mycobacterial infection of the lungs. In: Fraser, G.F., Paré, J.A.P., Paré, P.D., Fraser, R.S., Genereaux, G.P. (Eds.) – *Diagnosis of Diseases of the Chest*, vol. 2. 3rd ed. Philadelphia, Toronto, W. B. Saunders Comp., 1989. p.882-933.
- FRIEDMAN, S.D., KONGSHAWN, P.L. – Immunobiology of tuberculin hypersensitivity. *Chest*, 68(3S):470-474, 1975.
- FUJIWARA, H., TSUYUGUCHI, I. – Frequency of tuberculin reactiveT lymphocytes in pleural fluid and blood from patients with tuberculous pleurisy. *Chest*, 89(4):530-532, 1986.

- GARRIOCH, D.B. – Puerperal tuberculosis. *Brith. J. Clin. Pract.*, 29(10):280-281, 1975.
- GELB, A.F., LEFFLER, C., BREWIN, A., MASCATELLO, V., LYONS, H.A. – Miliary tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 108:1327-1333, 1973.
- GERMAN, J.L., BLACK, T.C., CHAPMAN, J.S. – Tuberculosis of superficial lymph nodes. *Dis. Chest*, 30:326-337, 1956.
- GILINSKY, N.H., MARKS, I.N., KOTTLER, R.E., PRICE, S.K. – Abdominal tuberculosis. A ten year review. *South Afr. Med. J.*, 64:849-857, 1983.
- GIRLING, D.J., DARBYSHIRE, J.H., HUMPHRIES, M.J., O'MAHONEY, S.G. – Extrapulmonary tuberculosis. *Brith. Med. Bull.*, 44(3):738-756, 1988.
- GLASSER, R.M., WALKER, R.I., HERION, J.C., HILL, C. – The significance of hematologic abnormalities in patients with tuberculosis. *Arch. Intern. Med.*, 125:691-695, 1970.
- GLASSROTH, J., ROBINS, A.G., SNIDER JR, D.E. – Tuberculosis in the 1980s. *New Engl. J. Med.*, 302 (26) :1441-1450, 1980.
- GODWIN, J.E., COLESMAN, A.A., SAHN, S.A. – Miliary tuberculosis presenting as hepatic and renal failure. *Chest*, 99:752-754, 1991.
- GOKALP, A., GULTEKIN, E.Y., OZDAMAR, S. – Genito-urinary tuberculosis: a review of 83 cases. *B. J. C. P.*, 44(11):599-600, 1990.
- GOLDENBERG, D.L., COHEN, A.S. – Arthritis due to tuberculous and fungal microorganisms. *Clin. Rheum. Dis.*, 4(1):211-223, 1978.
- GOOD, R.C., MASTRO T.D. – The modern mycobacteriology laboratory. How it can help the clinician. *Clin. Chest Med.*, 10:315-322, 1989.
- GOREN, M.B. – Immunoreactive substances of mycobacteria. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 125(3):50-69, 1982.
- GOREN, M.B., BRENNAN, P.J. – Mycobacterial lipids: Chemistry and Biologic Activities. In: Youmans G.P. (ed.) – *Tuberculosis*. Philadelphia, W. B. Saunders Comp., 1979. p. 63-193.
- GOUVEIA, O.F. – Tuberculose entérica (TE): Estudo clínico. Departamento de Imprensa Nacional, Rio de Janeiro, 1973.
- GOY, J.G. – Results of treatment in a large series of cases of genitourinary tuberculosis and the changing pattern of the disease. *Br. J. Urol.*, 42:647-655, 1970.
- GREENBAUM, M., BEYT JR, B.E., MURRAY, P.R. – The accuracy of diagnosing pulmonary tuberculosis at a teaching hospital. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 121:477-481, 1980.

- GRIECO, M.H., CHMEL, H. – Acute disseminated tuberculosis as a diagnostic problem. A clinical study based on twenty eight cases. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 109: 554-560, 1974.
- GRZYBOWSKI, S. – Tuberculosis in the third world. (Editorial) *Thorax*, 46:689-691, 1991.
- GUERRERO, M.L.F., ALONSO, J.A.A., IGLESIAS, A.M., ALDAMIZ, H.O. – Tuberculosis miliar como problema diagnóstico. Revision de 18 casos. *Rev. Clin. Esp.*, 145(3):175-182, 1977.
- GUERRERO, M.L.F., CURIEL, M.D., DE MIGUEL, J.D., ALONSO, J.A.A., GARCIA, J.P. – Tuberculosis peritoneal: revision de 23 casos con enfasis en los aspectos diagnósticos. *Rev. Clin. Esp.*, 159(2):119-122, 1980.
- HADDAD, F.S., GHOSAIN, A., SAWAYA, G., NELSON, A.R. – Abdominal tuberculosis. *Dis. Col. Rect.*, 30(9):724-734, 1987.
- HAGEMAN, J.H., D'ESOPPO, N.D., GLENN, N.W.L. – Tuberculosis of the pericardium. A long term analysis of forty four proved cases. *New Engl. J. Med.*, 270(7):327-332, 1964.
- HALD JR, J. – The value of histological and bacteriological examination in tuberculosis of bone and joints. *Acta Orthop. Scand.*, 35:91-97, 1964.
- HAMADEH, M.A., GLASSROTH, J. – Tuberculosis and pregnancy. *Chest*, 101:1114-1120, 1992.
- HANDWERGER, S., MILDVAN, D., SENIE, R., MCKINLEY, F.W. – Tuberculosis and acquired Immunodeficiency syndrome at a New York City Hospital: 1978-1985. *Chest*, 91(2):176-180, 1987.
- HARRISON, B.D.W., TUGWELL, P., FAWCETT, I.W. – Tuberculosis reaction in adult nigerians with sputum positive pulmonary tuberculosis. *Lancet*, 1:421-424, 1975.
- HAVLIR, D.V., VAN DER KRUYP, F., DUFFY, E., MARSHALL, R., HOM, D., ELLNER, J.J. – A 19 year follow-up of tuberculin reactors. Assesment of skin test reactivity and in vitro lymphocyte responses. *Chest*, 99(5):1172-1176, 1991.
- HEINLE JR, E.W., JENSEN, W.N., WESTERMAN, M.P. – Diagnostic usefullness of marrow biopsy in disseminated tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 91:701-705, 1965.
- HEWLETT, JR, D., DUNCANSON, F.P., JAGADHA, V., LIEBERMAN, J., LENOX, T.H., WORMSER, G.P. – Lymphadenopathy in an inner-city population consisting principally of intravenous drug abusers with suspected acquired immunodeficiency syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 137:1275-1279, 1988.

- HIJJAR, M.A., FEITOSA, S.V., GERHARDT, G., PENNA, M.L., TEIXEIRA, G.M. – Formas extrapulmonares de tuberculose. Diagnóstico e resultado do tratamento de curta duração - Capitais Brasileiras. *Jornal de Pneumol.*, 8(supl):161, 1982.
- HILL, A. – A statistical study of the relationship between pregnancy and tuberculosis. *Am. Rev. Tuberc.*, 17:113-145, 1928.
- HILL, A.R., PREMKUMAR, S., BRUSTEIN, S., VAIDYA, K., POWEL, S., LI, P.W., SUSTER, B. – Disseminated tuberculosis in the acquired immunodeficiency syndrome era. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 144:1164-1170, 1991.
- HINMAN, A.R., JUDD, J.M., KOLNIK, J.P., DAITCH, P.B. – Changing risks in tuberculosis. *Am J Epidemiol.*, 103 (5) :486-497, 1976.
- HOLDEN, M., DUBIN, M.R., DIAMOND, P.H. – Frequency of negative intermediate strength tuberculin sensitivity in patients with active tuberculosis. *New Engl. J. Med.*, 285(27):1506-1509, 1971.
- HOLLINS, F.R. – Scrofula: The King's Evil. *Central Afr. J. Med.*, 24(8):163-166, 1978.
- HOPEWELL, P.C. – Mycobacterial Disease. In: MURRAY, J.F., NADEL, J.A. (Eds.) – *Textbook of Respiratory Medicine*. Philadelphia, W. B. Saunders Comp., 1988. p. 856-915.
- HORNE, N.W. – Some aspects of extrapulmonary tuberculosis. *Scotl. Med. J.*, 23(2):186-187, 1978.
- HOWARD, L.W., KLOPFENSTEIN, M.D., STEININGER, W.J., WOODRUFF, C.E. – The loss of tuberculin sensitivity in certain patients with active pulmonary tuberculosis. *Chest*, 57(6):530-534, 1970.
- HUGHES, H.J., CARR, D.T., GERACI, J.E. – Tuberculous peritonitis: a review of 34 cases with emphasis on the diagnostic aspects. *Dis. Chest*, 38:42-50, 1960.
- HULNICK, D.H., MEGIBOW, A.J., NAIDICH, D.P., HILTON, S., CHO, K.C., BALTHAZAR, E.J. – Abdominal tuberculosis: CT evaluation. *Radiology*, 157(1):199-204, 1985.
- HULNICK, D.H., NAIDICH, D.P., MCCAULEY, D.I. – Pleural tuberculosis evaluated by computed tomography. *Radiology*, 149:759-765, 1983.
- HUMPHREYS, C., WAKE, P.N., WALKER, R. – Jejunoileal tuberculosis: a diagnostic pitfall in Crohn's disease. *Br. Med. J.*, 12:118-119, 1980.
- HUNT, B.J., ANDREWS, V., PETTINGALE, K.W. – The significance of pancytopenia in miliary tuberculosis. *Postgrad. Med. J.*, 63:801-804, 1987.
- ILES, P.B., EMERSON, P.A. – Tuberculous lymphadenitis. *Br. Med. J.*, 1:143-145, 1974.

- JACQUES, J., SLOAM, J.M. – The changing patterns of miliary tuberculosis. *Thorax*, 25:237-240, 1970.
- JAKUBOWSKI, A., ELWOOD, R.K., ENARSON, D.A. – Clinical features of abdominal tuberculosis. *J. Infect. Dis.*, 158(4):687-692, 1988.
- JAKUBOWSKI, A., ELWOOD, R.K., ENARSON, D.A. – Active abdominal tuberculosis in Canada in 1970-81. *Can. Med. Ass. J.*, 137:897-900, 1987.
- JAMES, D.G., MISHRA, B.B. – The changing pattern of tuberculosis. *Postgrad. Med. J.*, 60:92-97, 1984.
- JOHNSTON, F.F., SANFORD, J.P. – Tuberculous peritonitis. *Ann. Intern. Med.*, 54:1125-1133, 1961.
- JONES JR, F.L. – The relative efficacy of spontaneous sputa, aerosol induced sputa and gastric aspirates in the bacteriologic diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Dis. Chest*, 50(4):403-408, 1966.
- KALTREIDER, B.H. – Phagocytic, antibody and cell mediated immune mechanisms. In: MURRAY J. F., NADEL, J.A.(eds.) – *Textbook of Respiratory Medicine*. Philadelphia, W. B. Saunders Comp., 1988. p.332-357.
- KASULKE, R.J., ANDERSON, W.J., GUPTA, S.K., GLIEDMAN, M.L. – Primary tuberculous enterocolitis. *Arch. Surg.*, 116:110-113, 1981.
- KATZ, I., ROSENTHAL, T., MICHAELI, D. – Undiagnosed tuberculosis in hospitalized patients. *Chest*, 87(6):770-774, 1985.
- KEERS, R.Y. – Laennec : his medical history. *Thorax*, 36:91-94, 1981.
- KEERS, R.Y. – Richard Morton (1637-98) and his Phthisiologia. *Thorax*, 37:26-31, 1982.
- KEERS, R.Y. – The period of clinical observation and deduction. In: KEERS, R.Y. (ed.) – *Pulmonary Tuberculosis : A Journey down the Centuries*. London, Ballière-Tindall, 1978a, p.6-19.
- KEERS, R.Y. – The period of physical examination. In: KEERS, R.Y. (ed.) *Pulmonary Tuberculosis: A Journey down the Centuries*. London, Ballière-Tindall, 1978b. p.36-51.
- KENT, D.C. – Tuberculous lymphadenitis: not a localized disease process. *Am. J. Med. Sciences*, 254:866-874, 1967.
- KENT, D.C., SCHWARTZ, R. – Active pulmonary tuberculosis with negative tuberculin skin reactions. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 95:411-418, 1967.
- KIM, J.H., LANGSTON, A.A., GALLIS, H.A. – Miliary tuberculosis: epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and outcome. *Rev. Inf. Dis.*, 12(4):583-590, 1990.

- KLEIN, N.C., DAMSKER, B., HIRSCHMAN, S.Z. – *Mycobacterial meningitis. Retrospective analysis from 1970 to 1983. Am. J. Med.*, 79:29-34, 1985.
- KLOTZ, S.A., PENN, R.L. – *Acid fast staining of urine and gastric contents is an excellent indicator of mycobacterial disease. Am. Rev. Respir. Dis.*, 136:1197-1198, 1987.
- KOCH, R. – *Die aetiologie der tuberculose. Berl. Klin. Woch.*, 15:221-230, 1882.
- KOCH, R. – *Ueber neue tuberkülinpräparate. Deutsch. Med. Woch.*, 14:209-213, 1897.
- KONEMAN, E.W., ALLEN, S.D., DONELL JR, V.R., SANDA, V.M., SOMMERS, H.M., WINN JR, W.C. – *Mycobactéria. In: KONEMAN, E.W. et al. (Eds.) – Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 3rd ed. London, Lippincott Comp., 1988. p.535-572.*
- KORN, R.J., KELLOW, W.F., HELLER, P., CHOMET, B., ZIMMERMAN, H.J. – *Hepatic involvement in extrapulmonary tuberculosis. Histologic and functional characteristics. Am. J. Med.*, 27:60-71, 1959.
- KRAMER, F., MODILEVSKI, T., WALIANY, A.R., LEEDOM, J.M., BARNES, P.F. – *Delayed diagnosis of tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection Am. J. Med.*, 89:451-456, 1990.
- KRAUSE, A.K. – *Introducción a la etiología de la tuberculosis. (Tradução do artigo original publicado por Krause em 1932). Bull. Un. Int. Contra Tub.*, 56(3-4):110-114, 1981.
- KUMAR, S., SESHADRI, M.S., KOSHI, G., JOHN, T.J. – *Diagnosing tuberculous pleural effusion: comparative sensitivity of mycobacterial culture and histopathology. Br. Med. J.*, 283:20, 1981.
- KUROSAWA, T., SHIMOKATA, K. – *Cooperation between accessory cells and T lymphocytes in patients with tuberculous pleurisy. Chest*, 100:1046-1052, 1991.
- LARRIEU, A.J., TYERS, F.O., WILLIAMS, E.H., DERRICK, J.R. – *Recent experience with tuberculous pericarditis. Ann. Thorac. Surg.*, 29(5): 464-468, 1980.
- LARSON, E.B., FEATHERSTONE, H.J., PETERSDORF, R.G. – *Fever of undetermined origin: diagnosis and follow-up of 105 cases, 1970-1980. Medicine*, 61(5):269-292, 1982.
- LEFF, A., GEPPERT, E.F. – *Infectiousness, epidemiology, risk factors, classification, and preventive therapy. Arch. Intern. Med.*, 139:1405-1410, 1979a.
- LEFF, A., GEPPERT, E.F. – *The pathogenesis of pulmonary and miliary tuberculosis. Arch. Intern. Med.*, 139:1381-1383, 1979b.

- LEFF, A., LESTER, W., ADDINGTON, W. W. – Tuberculosis : a chemoterapeutic triumph but a persistent socioeconomic problem." *Arch. Intern. Med.*, 139:1375-1377, 1979c.
- LEFFORD MJ : "Delayed hypersensitivity and immunity un tuberculosis. Editorial *Am Rev Respir Dis* 111: 243-246,1975
- LEFFORD, M.J. – Immune response to mycobacteria: diagnostic methods. In: ROSE, W.R., MACARIO, E.C., FAHEY, J., FRIEDMAN, H., PENN, G.M. (eds.) – *Manual of Clinical Laboratory Immunology*. 4Th ed. Washington, DC. Am. Soc. for Microbiology, 1992. p.489-502.
- LESTER, C.H., JONES, J.M. – Lymph node tuberculosis in neck, axilla and groin. *Ann. Rev. Tuberc.*, 73:229-238, 1956.
- LEVINE, H., METZGER, W., LACERA, D., KAYL. – Diagnosis of tuberculous pleurisy by culture of pleural biopsy specimen. *Arch. Intern. Med.*, 126:269-271, 1970.
- LEWIS, E.A., ABIOYE, A.A. – Tuberculosis of the abdomen in Ibadan: a clinicopathological review. *Tubercle*, 56:149-155, 1975.
- LEWIS, G. P. – Hypersensitivity reactions - Classification. In: LEWIS, G.P. (ed.) – *Mediators of Inflammation*. Bristol, Wright, 1986. p.84-95.
- LIFESO, R.M., WEAVER, P., HARDER, E.H. – Tuberculous spondylitis in adults. *J. Bone Joint. Surg.*, 67(A):1405-1413, 1985.
- LIGHT, R.W. – Tuberculosis pleural effusions. In: LIGHT, R.W. (ed.) – *Pleural Diseases*. Philadelphia, Lea and Febinger, 1983. p.119-125.
- LOUDON, R.G., ROBERTS, R.M. – Droplet expulsion from the respiratory tract. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 95:435-442, 1967.
- LOUDON, R.G., SPOHN, S.K. – Cough frequency and infectivity in patients with pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 99:109-111, 1969.
- LUNDIN, A.P., ADLER, A.J., BERLYNE, G.M., FRIEDMAN, E.P. – Tuberculosis in patient undergoing maintenance hemodialysis. *Am. J. Med.*, 67:597-602, 1979.
- MAARTENS, G., BATEMAN, E.D. – Tuberculous pleural effusion: increased culture yield with bedside inoculation of pleural fluid and poor diagnostic value of adenosine deaminase. *Thorax*, 46:96-99, 1991.
- MAARTENS, G., WILLCOX, P.A., BENATAR, S.R. – Miliary tuberculosis: rapid diagnosis, hematologic abnormalities and outcome in 109 treated adults. *Am. J. Med.*, 89:291-296, 1990
- MACGREGOR, R.R. – A year's experience with tuberculosis in a private urban teaching hospital in the postsanatorium era. *Am. J. Med.*, 58:211-228, 1975.



- MACKAY, A.D., COLE, R.B. – The problems of tuberculosis in the elderly. *Quart. J. Med.*, 53:497-510, 1984.
- MACKNESS, G.B. – The immunology of antituberculous immunity. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 97:337-344, 1968.
- MAGNUSSON, M. – Tuberculins, other mycobacterial sensitins and "new tuberculins". (Editorial) *Eur. J. Resp. Dis.*, 69:129-134, 1986.
- MARCH-AYEULA, P. – Chosing an appropriate criterion for true or false conversion in serial tuberculin testing. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 141:815-820, 1990.
- MARCHIORI, R., CORRÊA DA SILVA, L.C., PORTO, N.S. – Derrame pleural tuberculoso: alterações radiológicas associadas. *Jornal de Pneumol.*, 10(S): 249, 1984.
- MARTIN, D.J., SCHOUB, B.D., MILLER, G.B., SIM, J.G.M. – Aids and tuberculosis. *South Afr. Med. J.*, 78:533-535, 1990.
- MARTINI, M., HANNACHI, M.R., BOUDJEMAA, A. – Tuberculosis of bone. *Acta Orthop. Belg.*, 47(1):95-103, 1981.
- MARTINS, S., SOUZA, G.M.R., SANT'ANNA, C.L. – Tuberculose pulmonar e epidemiologia da tuberculose. *Ars. Curandis*, 81-92, 1984.
- MAULITZ, R. – Robert Koch and the American Medicine. *Ann. Intern. Med.*, 97: 761-766, 1982.
- MC'MURRAY, D.N., ECHEVERRI, A. – Cell mediated immunity in anergic patients with pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 118:827,834, 1978.
- MCNICOL, M. – Trends in Epidemiology of tuberculosis - a physician's view. *J. Clin. Path.*, 36:1087-1090, 1983.
- MEDLAR, E.M. – A study of the process of caseation in tuberculosis. *Am. J. Path.*, 2(4):275-290, 1926a.
- MEDLAR, E.M. – Giant cells and their relation to caseation in tuberculosis. *Am. J. Path.*, 2(4):291-299, 1926b.
- MEDLAR, E.M., KASTLING, G.J. – The leucocytes of the blood in tuberculosis: an interpretation of the leucocyte picture based upon the pathogenesis of the disease. *Am. Rev. Tuberc.*, 16:706-728, 1927.
- MEHTA, J.B., DUTT, A., HARVILL, L., MATHEWS, K.M. – Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis. A comparative analysis with pré AIDS era. *Chest*, 99:1134-1138, 1991.
- MENZIES, R., VISSANDJEE, B. – Effect of bacille Calmette-Guérin vaccination on tuberculin reactivity. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 145:621-625, 1992.

- MEYERS, B.R. – Tuberculous meningitis. *Med. Clin. North Am.*, 66(3):755-762, 1982.
- MIGUEL, J., VILLANUEVA, R., LOIS, F.D. – Clinical aspects of miliary tuberculosis in adults. (Letter) *Reviews Inf. Dis.*, 13:521-522, 1991.
- MILES BRAUM, M., BYERS, R.H., HEYWARD, W.L., CIESELSKI, C.A., BLOCH, A.B., BERKELMAN, R.L., SNIDER, D.E. – Acquired immunodeficiency syndrome and extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Arch. Intern. Med.*, 150:1913-1916, 1990.
- MILES BRAUN, M., BADI, N., RYDER, R.W., BAENDE, E., MUKADI, Y., NSUAMI, M., MATELA, B., WILLAME, J.C., KABOTO, M., HEYWARD, W. – A retrospective cohort study of the risk of tuberculosis among women of childbearing age with HIV infection in Zaire. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 143:501-504, 1991.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE – Boletim Epidemiológico da Divisão Nacional de Pneumologia Sanitária, 1981.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. – Reunião de avaliação operacional e epidemiológica do PNCT na década de 80. Brasília, 1992.
- MOREIRA, C., PRADO, W.T., CARVALHO, M.A.M. – Tuberculose osteoarticular. Apresentação de 38 casos. *Rev. Bras. Reum.*, 20(6):251-259, 1980.
- MORRIS, W.H., TAN, S.H. – The differential leucocyte count in pulmonary tuberculosis. The value of the lymphocyte-monocyte ratio in the determination of activity. *Am. Rev. Rev. Tuberc.*, 16:729-748, 1927.
- MUNT, P.W. – Miliary tuberculosis in the chemotherapy era: with a clinical review in 69 american adults. *Medicine*, 51(2):139-155, 1971.
- MURRAY, H.W., TUAZON, C.U., KIMANI, N., SHEAGREN, J.N. – The adult respiratory distress syndrome associated with miliary tuberculosis. *Chest*, 73:37-43, 1978.
- MYERS, J.A. – Beginning of recorded history of man to the renaissance. In: MYERS, J.A. (ed.) *Captain of the all these Men of Death. Tuberculosis Historical and Highlights*. St. Louis, Missouri, Warren H. Green, Inc., 1977a. p.3-17.
- MYERS, J.A. – Century of discovery, invention and organization. In: MYERS, J.A. (ed.) – *Captain of the all these Men of Death. Tuberculosis Historical and Highlights*. St. Louis, Missouri, Warren H. Green, Inc., 1977c. p.32-62 .
- MYERS, J.A. – The natural history of tuberculosis in the human body. Five years of observation. *JAMA*, 194(10):184-190, 1965.
- MYERS, J.A. – Tubercle bacilli and early pathogenesis. In: MYERS, J.A. (ed.) – *Captain of the all these Men of Death. Tuberculosis Historical and Highlights*. St. Louis, Missouri, Warren H. Green, Inc., 1977d. p.73-83.

- MYERS, J.A. – Developments from 1453 to 1799. In: MYERS, J.A. (ed.) – **Captain of the all these Men of Death. Tuberculosis Historical and Highlights.** St. Louis, Missouri, Warren H. Green, Inc., 1977b. p.18-31.
- NEFF, T.M. – Bronchoscopy and bactec for the diagnosis of tuberculosis. State of the art, or a brief dissertation on the efficient search for the tubercle bacillus. **Am. Rev. Respir. Dis.**, 133:962, 1985.
- NEWCOMBE, J.F. – Tuberculous cervical lymphadenopathy **Postgrad. Med. J.**, 47:713-717, 1971.
- NICE JR, C.M. – The pathogenesis of tuberculosis. **Dis. Chest**, 17:550-560, 1950.
- NOVO, I.R., ORAMAS, H.P. – Tuberculosis intestinal. Informe de 18 casos., **Rev. Cub. Cir.**, 19:335-342, 1980.
- ODHAM, G., LARSSON, L., MARDH, P.A. – Demonstration of tuberculostearic acid in sputum from patients with pulmonary tuberculosis by selected ion monitoring. **J. Clin. Invest.**, 63:813-819, 1979.
- OGAWA, S.K., SMITH, M.A., BRENNESSEL, D.J., LOWY, F.D. – Tuberculous meningitis in a urban medical center. **Medicine**, 66(4):317-325, 1987.
- OLIN, J.S., GRZYBOWSKI, S. – Tuberculosis and alcoholism. **Can. Med. Assoc. J.**, 94:999-1001, 1966.
- OLIVEIRA, M.E.M., SEVERO, L.C., RUBIÃO, H. FILHO, J., RIZZON, C.F.C., PICON, P.D. – Tuberculose osteoarticular: relato de casos e revisão da literatura brasileira. **R. AMRIGS**, 25(4):299-305, 1981.
- OPIE, L.E. – First infection with tuberculosis by way of intestinal tract. **Am. Rev. Tuberc.**, 4:641-651, 1920.
- ORD, R.S., MATZ, G.J. – Tuberculous cervical lymphadenitis. **Arch. Otolaryngol.**, 99:327-329, 1974.
- OSWALD, N.C. – Acute tuberculosis and granulocytic disorders. **Br. Med. J.**, 2:1489-1496, 1963.
- PALMER, D.L., HOO, G.H.S., SOPHER, R.L. – Clinical determinants of tuberculosis screening. **Southern Med. J.**, 74(2):170-174, 1984.
- PASCULLE, A.W., KAPAIDA, S.B., HO, M. – Tuberculous bacillemia, hyperpyrexia and rapid death. **Arch. Intern. Med.**, 140:426-427, 1980.
- PAUS, B. – The changed pattern of bone and joint tuberculosis in Norway. **Acta Orthop. Scand.**, 48:277-279, 1977.
- PITCHENICK, D.E., FERTEL, D., BLOCH, A.B. – Micobacterial disease: diagnosis, treatment and prevention. **Clin. Chest Med.**, 9:425-441, 1988.

- PITTLICK, S.P., FAINSTEIN, V., BODEY, G.P. – Tuberculosis mimicking cancer. A reminder. *Am. J. Med.*, 76:822-825, 1984.
- PEREZ-STABLE, E.J., FLAHERTY, D., SCHECTER, G., SLUTKIN, G., HOPEWELL, P.C. – Conversion and reversion of tuberculin reactions in nursing home residents. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 137:801-804, 1988.
- PINTO, M.R.M., ARSECULERATNE, S.N., URAGODA, C.G., HEMAWARDENE, D.M. – The differential tuberculin test in tuberculosis patients. *Tubercle*, 54:46-56, 1973.
- PITCHENICK, A.E., FERTEL, D., BLOCH, A.B. – Micobacterial disease: diagnosis, treatment and prevention. *Clin. Chest Med.*, 9(3):425-441, 1988.
- PITLIK, S.P., FAINSTEIN, V., BODEY, G.P. – Tuberculosis mimicking cancer - a reminder. *Am. J. Med.*, 76:822-825, 1984.
- PLÁ, W.R., MONSÓ, E., ORISTRELL, J., MANZANO, J.R., MORELL, F., JOANMIQUEL, L.I. – Alteraciones hematológicas en la tuberculose miliar. Estudio de 93 pacientes. *Rev. Clin. Esp.*, 176:22-25, 1985.
- POUCHOT, J., VINCENTEUX, P., BARGE, J., BOUSSOUGANT, Y., GROSSIN, M., PIERRE, J., CARBON, C., KAHN, M.F., ESDAILE, J.M. – Tuberculosis of the sacroiliac joint: clinical features, outcome and evaluation of closed needle biopsy in 11 consecutive cases. *Am. J. Med.*, 84:622-628, 1988.
- PRADHAN, R.P., KATZ, L.A., NIDUS, B.D., MATALON, R., EISINGER, R.P. – Tuberculosis in dialyzed patients. *JAMA*, 229(7):798-800, 1974.
- PRATT, P.C. – Pathology of tuberculosis. *Sem. Roentgn.*, 14(3):196-203, 1979.
- PROUDFOOT, A.T., AKHTAR, A.J., DOUGLAS, A.C., HORNE, N.W. – Miliary tuberculosis in adults. *Br. Med. J.*, 2:273-276, 1969.
- RAVIGLIONE, M.C., NARAIN, J.P., KOCHI, A. – HIV-associated tuberculosis in developing countries: clinical features, diagnosis and treatment. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 70(4):515-526, 1992.
- RICH, A.R., MCCORDOCK, H.A. – An enquiry concerning the rôle of allergy, immunity and other factors of importance in the pathogenesis of humam tuberculosis. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 14(5):273-423, 1929.
- RIEDER, H.L., CAUTHEN, G.M., KELLY, G.D., BLOCH, A.D., SNIDER JR, D.E. – Tuberculosis in the United States. *JAMA*, 262 (3):385-389, 1989.
- RIEDER, H.L., SNIDER JR, D.E. – Why has a extrapulmonary tuberculosis decline so slowly? *Am. Rev. Respir. Dis.*, 134:A22, 1988.
- RIEDER, H.L., SNIDER JR, D.E., CAUTHEN, G.M. – Extrapulmonary Tuberculosis in the United States. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 141:347-351, 1990.

- RIELEY, R.L. – Disease Transmission and contagion control. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 125 (3S):16-19, 1982.
- ROBERTS, F.S., TRUEMAN, M.R., TRUEMAN, G.E. – Undiagnosed tuberculosis at autopsy. *Can. J. Publ. Health.*, 62:496-502, 1971.
- ROHEBACH, M.S., WILLIAMS, D.E. – T lymphocytes and pleural tuberculosis. (Editorial) *Chest*, 89(4):473-474, 1986.
- ROONEY, J.J., CROCCO, J.A., LYONS, H.A. – Tuberculous pericarditis. *Ann. Intern. Med.*, 72(1):73-78, 1970.
- ROSENTHAL, T., PITLIK, S., MICHAELI, D. – Fatal undiagnosed tuberculosis in hospitalized patients. *J. Infect. Dis.*, 131(S):51-56, 1975.
- ROSSI, G.A., BALBI, B., NANCA, F. – Tuberculous pleural effusion: evidence for selective presence of PPD specific T-lymphocytes at site of inflammation in the early phase of the infection. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 136:575-579, 1987.
- ROSSMANN, M.D. – The resurgence of tuberculous and non tuberculous Mycobacteria. In: FISCHMANN, A.P. (ed.) – *Update: Pulmonary Diseases and Disorders*. New York, Mc Graw Hill Inc., 1992. p. 287-297.
- SAHN, S.A. – The pleura. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 132:184-234, 1988.
- SAHN, S.A., LAKSHMINARAYAN, S. – Tuberculosis after corticosteroid therapy. *Br. J. Dis. Chest*, 70:195-205, 1976.
- SAHN, S.A., NEFF, T.A. – Miliary tuberculosis. *Am. J. Med.*, 56:495-505, 1974.
- SAKULA, A. – Robert Koch: centenary of the discovery of the tubercle bacillus, 1882. *Thorax*, 37:246-251, 1982.
- SALVIN, S.B., NETA, R. – A possible relationship between delayed hypersensitivity and cell mediated immunity. (Editorial) *Am. Rev. Respir. Dis.*, 111:373-377, 1975.
- SARKAR, S.K., SHARMA, T.N., PUROHIT, S.D., GUPTA, M.L., GUPTA, P.R. – The diagnostic value of routine culture of bronchial washings in tuberculosis. *Br. J. Dis. Chest*, 76:358-360, 1982.
- SBARBARO, J.A. – Tuberculosis: The new challenge to the practicing clinician. *Chest*, 68(3S):436-443, 1975.
- SCADDING, J.G. – Tuberculin sensitivity in tuberculosis. *Postgr. Med J.*, 47:694-497, 1971.
- SCHACHTER, E.N. – Tuberculin negative tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 106:587-593, 1972.
- SCHLESS, J.M., WIER, J.A. – The current status and treatment of lymphatic tuberculosis. *Am. Rev. Tuberc.*, 76:811-831, 1957.
- SCHOFIELD, P.S. – Abdominal tuberculosis. *Gut*, 26:1275-278, 1985.

- SEATON, A., SEATON, D., LEITCH, A.G. – The pathogenesis, epidemiology and prevention of tuberculosis. In: SEATON, A., SEATON, D., LEITCH, A.G. (eds.) – **Crofton & Douglas's Respiratory Disease**. 4th ed. Oxford, Blackwell Scientific Publ., 1989 p.367-394.
- SEGAL, I., TIM, L.O., MIRWIS, J., HAMILTON, D.G., MANNELL, A. – Pitfalls in the diagnosis of gastrointestinal tuberculosis. *Am. J. Gastroent.*, 75:30-35, 1981.
- SEIBERT, A.F., HAYNES JR, H., MIDDLETON, R., BASS JR, J.B. – Tuberculous pleural effusion. Twenty year experience. *Chest*, 99:883-886, 1991.
- SELWYN, P.A., SCKELL, B.M., ALCALES, P., FRIEDLAND, G.H., KLEIN, R.S., SCHOENBAUM, E.E. – High risk of active tuberculosis in HIV-infected drug users with cutaneous anergy. *JAMA*, 268(4):504-509, 1992.
- SEN, P., KAPILA, R., SALAKI, J., LOURIA, D.B. – The diagnostic enigma of extrapulmonary tuberculosis. *J. Chron. Dis.*, 30:331-350, 1977.
- SHAFER, W.R., KIM, D.S., WEISS, J.P., QUALE, J.M. – Extrapulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Medicine*, 70(6):384-397, 1991.
- SHERMAN, S., ROHWEDDER, J.J., RAVIKRISHMAN, K.P., WEG, J.G. – Tuberculosis enteritis and peritonitis. Report of 36 general hospital cases. *Arch. Intern. Med.*, 140:506-508, 1980.
- SIBLEY, J.C. – A study of 200 cases of tuberculous pleurisy with effusion. *Am. Rev. Tuberc.*, 62:314-323, 1950.
- SIEGLER, A.M., KONTOPOULOS, V. – Female genital tuberculosis and the role of hysterosalpingography. *Sem. Roentgn.*, 14(4):295-304, 1979.
- SILVA, L.C.C. – Derrame pleural tuberculoso. In: SILVA, L.C.C., PORTO, N.S., PALOMBINI, B.C., CAMARGO, J.J.P., MOREIRA, J.S., HETZEL, S.L., SEVERO, L.C., RIGATTO, M., (eds.) – **Compêndio de Pneumologia**. 2ª ed. São Paulo, Fundo Editorial Bik, 1991. p.896-898.
- SIMON, H.B., WEINSTEIN, A.J., PASTERNAK, M.S., SWARTZ, M.N., KUNZ, L.J. – Genitourinary tuberculosis. Clinical features in a general hospital population. *Am. J. Med.*, 63:410-420, 1977.
- SIMPSON, D.G., LOWELL, A.M. – Tuberculosis first registered at death. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 89(2):165-174, 1964.
- SINGH, H.N., VAIDYA, M.P., ROY, S.K. – The laboratory diagnosis of intestinal tuberculosis: a study of 50 cases. *Aust. N.Z. J. Surg.*, 42(4):411-415, 1973.
- SINGH, M.M., BHARGAVA, A.N., KRANTI, P.J. – Tuberculous peritonitis. An evaluation of pathogenetic mechanisms, diagnostic procedures and therapeutic measures. *New Engl. J. Med.*, 281(20):1091-1094, 1969.

- SLAVIN, R.E., WALSH, T.J., POLLACK, A.D. – Late generalized tuberculosis. A clinical pathologic analysis and comparasion of 100 cases in the preantibiotic and antibiotic eras. *Medicine*, 59(5):352-366, 1980.
- SNIDER JR, D.E. – Extrapulmonary tuberculosis in Oklahoma, 1965 to 1973. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 111: 641-646, 1975.
- SNIDER JR, D.E., ROPER, W.L. – The new tuberculosis.(Editorial) *New Engl. J. Med.*, 326(10):703-705, 1992.
- SNIDER JR, D.G. – The tuberculin skin test. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 125:108-118, 1982.
- SNIDER, D.E., HOPEWELL, P.C., MILLS, J., REICHMAN, L.B. – *Mycobacteriosis* and the acquired immunodeficiency syndrome. *Am. Rev. Respir., Dis.*, 136:492-496, 1987.
- SONTAG, S. – *A Doença Como Metáfora*. Tradução de Marcio Ramalho. Rio de Janeiro, RJ. Editora Graal, 1984.
- STEAD, W.W. – Pathogenesis of first episode of chronic pulmonary tuberculosis in man: Recrudescence of residuals of the primary infection or exogenous reinfection? *Am. Rev. Respir. Dis.*, 95(5):729-745, 1967a.
- STEAD, W.W. – Pathogenesis of sporadic case of tuberculosis. *New. Engl. J. Med.*, 277:1008-1012, 1967b.
- STEAD, W.W., BATES, J.H. – Epidemiology and prevention of tuberculosis. In: FISHMAN, A.P. (ed.) – *Pulmonary Diseases and Disorders*. New York, Mc Graw Hill Book Comp. 2nd ed. Vol 3, 1988. p.1795-1810.
- STEAD, W.W., LOFGREN, J.P. – Does the risk of tuberculosis increase in old age? *J. Infect. Dis.*, 147:951-955, 1983.
- STEAD, W.W., TO, T. – The significance of tuberculin skintest in elderly persons. *Ann. Intern. Med.*, 107(6):837,842, 1987.
- STEIGER, Z., NICKEL, W.O., SHANNON, G.J., NEDWICKI, E.G., HIGGINS, R.F. – Pulmonary tuberculosis after gastric ressection. *Am. J. Surg.*, 131:668-671, 1976.
- STEINBRUCK, P. – Homenaje a Robert Koch. Su vida y obra contra la tuberculosis. *Bull. Un. Int. Contra Tuberc.*, 56(3-4):115-118, 1982.
- STRUMPF, I.J., TSANG, A.Y., SCHORK, M.A., WEG, J.G. – The reliability of gastric smears by auramine-rhodamine staining technique for the diagnosis of tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 114:971-976, 1976.
- STYBLO, K. – Impacto de la infección VIH en la epidemiología mundial de la tuberculosis. *Bol. Union Int. Tuberc. Enf. Respir.*, 66:27-32, 1991a.

- STYBLO, K. – Tuberculosis control and surveillance. In: FLENLEY, D.C. , PETTY, T. (ed.) – **Recent Advances in Respiratory Medicine**. Number 4. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1986. p.76-108.
- STYBLO, K., ENARSON, D.A. – The impact of infection with human immunodeficiency virus on tuberculosis. In: MITCHELL, D.M. (ed.) – **Recent Advances in Respiratory Medicine**. Number 5. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1991b. p.147-162.
- STYBLO, K., ROUILLON, A. – Estimaciones de la incidencia mundial de la tuberculosis pulmonar con baciloscopia positiva. No fiabilidad de las cifras de tuberculosis informadas oficialmente. **Bol. Union Int. Contra Tuberc.**, 56(3-4):128-137, 1981.
- SUDRÉ, P., TEM DAM, G., KOCHI, A. – Tuberculosis: a global overview of the situation today . **Bull. World Health Org.**, 70(2):149-159, 1992.
- SULTAN, L., NYKA, S.W., MILLS, C., O'GRADY, F., WELLS, W., RILEY, R.L. – Tuberculosis disseminators: a study of the variability of aerial infectivity of tuberculous patients. **Am. Rev. Respir. Dis.**, 82:358-369, 1960.
- SUMMERS, G.D., MC'NICOL, M.W. – Tuberculosis of superficial lymph nodes. **Br. J. Dis. Chest**, 74:369-373, 1980.
- THEUER, C.P. – Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. Review of current concepts. **West J. Med.**, 150:700-704, 1989.
- THOENI, R.F., MARGULIS, A.R. – Gastrointestinal tuberculosis. **Sem. Roentgn.**, 14(4):283-294, 1979.
- TOWNEY, J.J., LEAVELL, B.S. – Leukemoid reactions to tuberculosis. **Arch. Intern. Med.**, 116:21-28, 1965.
- ULBRIGHT, T.M., KATZENSTEIN, A.L.A. – Solitary necrotizing granulomas of the lung: Differentiating features and etiology. **Am. J. Surg. Path.**, 4(1):13-28, 1980.
- UNANUE, E.R. – Cooperation between mononuclear phagocytes and lymphocytes in immunity. **New Engl. J. Med.**, 303(17):977-985, 1980.
- VAN DEN BRAUDE, P., DEMEDTS, M. – Four stage tuberculin testing in elderly subjects induces age dependent progressive boosting. **Chest**, 101(2):447-450, 1992.
- VANDERPOOL, D.M., O'LEARY, P. – Primary tuberculous enteritis. **Surg. Gynecol. Obst.**, 167:167-173, 1988.
- VASQUEZ, J.O. – Problemas actuales en el diagnóstico de la tuberculosis miliar. **Rev. Clin. Esp.**, 177(9):425-428, 1985.
- VYRAVANATHAN JR, JEYARAJAH, R. – Tuberculous peritonitis. A review of thirty five cases. **Postgrad. Med. J.**, 56:649-651, 1980.



- WALDVOGEL, F.A., MEDOFF, G., SWARTZ, M.N. – Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects. (3rd of three parts) *New Engl. J. Med.*, 282(6):316-322, 1970.
- WALES, J.M., MUMTAZ, H., MACLEOD, W.M. – Gastrointestinal tuberculosis. *Brit. J. Dis. Chest*, 70:39-57, 1976.
- WALKER, G.F. – Failure of early recognition of skeletal tuberculosis. *Br. Med. J.*, 1:682-683, 1968.
- WASHINGTON II, J.A. – Microbiologic diagnosis of lower respiratory tract infection. In: Murray, J.F., Nadel, J.A. (Eds.) – *Textbook of Respiratory Medicine*. Philadelphia, WB Saunders Comp, 1988. p. 452-477.
- WAYNE, L.G. – Microbiology of tubercle bacilli. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 125(3):31-41, 1982.
- WEBER, D.J., RUTALA, W.A., SAMSA, G.P., SARUBBI JR, F.A., KING, L.C. – Epidemiology of tuberculosis in North Carolina, 1966 to 1986: Analysis of demographic features, geographic variation, AIDS, migrant workers, and site of infection. *Southern Med. J.* 82 (10) :1204 -1214, 1989.
- WEG JG: Clinical forms of Mycobacterial disease. In: Fishman, A.P. (Ed.) – *Pulmonary Diseases and Disorders*. 2nd ed. vol.3. New York, McGraw Hill Book Comp, 1988. p. 1843-1862.
- WEIR M.R.: The enigma of extrapulmonary tuberculosis. *New York State Med. J.*, 89(5):251-252, 1989.
- WEIR, M.R., THORTON, G.F.: Extrapulmonary tuberculosis. Experience of a Community Hospital and review of the literature. *Am. J. Med.*, 79:467-478, 1985
- WILLIAMS, G.T., WILLIAMS, W.S. – Granulomatous inflammation - a review. *J. Clin. Path.*, 36:723-733, 1983
- YOUmans, G.P. – Natural resistance to tuberculosis infection. In: YOUmans, G.P. (ed.) – *Tuberculosis*. Philadelphia, W. B. Saunders Comp, 1979a. p.202-224.
- YOUmans, G.P. – Pathogenesis of Tuberculosis. In: YOUmans, G.P. (Ed.) – *Tuberculosis*. W. B. Saunders Comp., 1979c. p.317-326.
- YOUmans, G.P. – Relation between delayed hypersensitivity and immunity in tuberculosis. (Editorial) *Am. Rev. Respir. Dis.*, 111:109-118, 1975.
- YOUmans, G.P. – Relationship between delayed hypersensitivity and immunity in tuberculosis. In: YOUmans, G.P. (ed.) – *Tuberculosis*. Philadelphia, W. B. Saunders Comp., 1979b. p.302-316.
- ZACK, M.B., FULKERSON, L.L., STEIN, E. – Glucose intolerance in pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 109:1164-1169, 1973.